



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ESANSİYEL TREMOR ve PARKİNSON HASTALARINDA
RETİNA SİNİR LİFİ TABAKA KALINLIĞININ OPTİK
KOHORENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Halit FİDANCI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Şükrü Hakan KALEAĞASI

Mersin – 2014



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**ESANSİYEL TREMOR ve PARKİNSON HASTALARINDA
RETİNA SİNİR LİFİ TABAKA KALINLIĞININ OPTİK
KOHORENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Halit FİDANCI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Şükrü Hakan KALEAĞASI

*Bu tez, BAP-TF DTB (HF) 2014-1TU protokol no'lu proje olarak Mersin Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.*

Mersin – 2014

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimim boyunca her konuda yanımda olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Şükrü Hakan KALEAĞASI'na, gece gündüz demeden eğitimim sırasında tüm sorularımızı yanıtlayan, yardımcı olan Doç.Dr. İbrahim Arda YILMAZ'a, hareket bozukluğunda bana yeni ufuklar açan Prof. Dr. Okan DOĞU'ya, sadece hoca olarak değil ailemden birisi gibi hissettiğim Prof. Dr. Aynur ÖZGE'ye ve verdiği öğütlerle bana yol gösteren bölüm başkanımız Prof. Dr. Mustafa Serhan SEVİM'e teşekkür ve saygılarımı sunarım...

Rotasyonlarım sırasında yanımda olan değerli hocalarıma, Çocuk Nöroloji rotasyonum sırasında çok şey öğrendiğim Prof. Dr. Çetin OKUYAZ'a, gerek eğitimim sırasında gerekse hastane dışında çok şey paylaştığım asistan arkadaştan öte dostlarıma, nöroloji anabilimdalında çalışan sekreter ve teknisyen arkadaşlarıma, tezimin hazırlanmasında katkıları olan Prof. Dr. Ufuk ADIGÜZEL'e ve Dr. Cem SUNDU'ya teşekkür ederim...

Maddi ve manevi destekleriyle her zaman yanımda olan annem, babam ve kardeşime teşekkür ederim...

En zor anlarımda yanımda olan, güzelliğiyle, düşünceleriyle bana moral veren, hayatımın anlamı biricik eşime teşekkür ederim...

Dr. Halit FİDANCI

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Tremor	3
Esansiyel tremor	4
Epidemiyoloji	4
Etyoloji ve Genetik	5
Patogenez	7
Klinik	8
Tanı	10
Parkinson Hastalığı	12
Epidemiyoloji	12
Patogenez	13
Klinik	15
Tanı	17
Parkinson Hastalığının hareket bozukluğu dışındaki belirtileri	18
Parkinson hastalarında görme bozukluğu	19
Parkinson Hastalığı ve Esansiyel Tremor	19
Retina ve Retina Sinir Lifi Tabakası	21
Retina Dopamin ilişkisi	24
Retina Sinir Lifi Tabakası Görüntüleme Yöntemleri	24
Optik Kohorens Tomografi ve RSLT Ölçümü	25
GEREÇ ve YÖNTEMLER	29
BULGULAR	31
TARTIŞMA	41
SONUÇ ve ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	46
SİMGELER ve KISALTMALAR	59
GRAFİKLER, ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ	60
EKLER	62

ÖZET

Esansiyel Tremor (ET) tipik olarak postural ve kinetik tremordan oluşan kronik progresif bir hastalıktır. Yapılan çoğu çalışmada ET'nin de İdyopatik Parkinson hastalığı (PH) gibi nörodejeneratif bir hastalık olabileceği iddia edilmiştir. Bazı çalışmalarda ET ve PH arasındaki ilişki araştırılmıştır. Görme bozuklukları PH'de sık görülen nonmotor fenomenlerden birisidir. Postmortem yapılan çalışmalarda Parkinson hastalarının retinalarının sağlıklılara göre daha az dopamin içerdiği saptanmıştır. Az sayıda yapılan çalışmada retinal morfoloji Optik Kohorens Tomografi (OKT) ile incelenmiştir. Bu çalışmalarda PH'de peripapiller retina sinir lifi tabakasının (RSLT) anlamlı şekilde incelendiği bulunmuştur. Biz de bu çalışmada ET ve PH'de RSLT'yi OKT kullanarak ölçmeyi planladık. PH ve ET'deki RSLT'yi kontrol grubu ile karşılaştırdık.

Çalışmamıza Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji anabilimdalına başvuran WHIGET tanı kriterlerine göre tanı almış 30 ET hastası, beyin bankası tanı kriterlerine uygun 30 Parkinson hastası ve yaş uyumlu 30 sağlıklı katılımcı dahil edilmiştir. Tüm gruplar Nöroloji ve Göz polikliniklerinde muayene edilmiş, tüm gruplara OKT uygulanmıştır. ET hastalarında tremor şiddeti belirlenmiştir. PH hastalarında BPHDÖ ve Hoehn-Yahr skalası kullanılarak engellilik ve özürülük değerlendirilmiştir. İstatiksel analizler SPSS 21.0 kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızda RSLT ortalama değerinin kontrol grubuna göre ET ve PH grubunda istatiksel olarak daha ince olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). PH ve ET grupları arasında RSLT ortalama değerleri arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Tüm bu veriler bize ET'nin de PH gibi nörodejeneratif bir hastalık olabileceğini göstermektedir. OKT kullanarak ölçülen RSLT değerlerinin ET ve PH tanısında kullanılabilecek biyomarkırlardan birisi olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler : Esansiyel Tremor, Parkinson Hastalığı, Optik Kohorens Tomografi, Retina Sinir Lifi Tabakası

ABSTRACT

Evaluation of the Retinal Nerve Fiber Layer in Essential Tremor and Parkinson's Disease Using Optical Coherence Tomography

Essential tremor (ET) is a common chronic progressive disease, characterized by postural and action tremor. In several studies it is claimed that ET could be a neurodegenerative disease like Parkinson's Disease (PD). Some studies in literature discuss the relationship between PD and ET in recent years. Visual symptoms are common among the nonmotor phenomena in Parkinson's disease. Postmortem studies have shown that PD retinas have lower dopamine content, compared with healthy controls. Several small studies examined the retinal morphology in PD using Optical Coherence Tomography (OCT). Significant reduction of the peripapillary retinal nerve fiber layer thickness (RNFL) in PD was found in these studies. We aimed to measure RNFL using OCT in ET and PD. We compared RNFL in PD and ET with control group.

In this study, 30 ET patients diagnosed according to WHIGET criteria, 30 PD patients according to Brain Bank criteria who were referred to Mersin University Faculty of Medicine Neurology Department, and 30 age-matched healthy individuals were included. Neurologic and ophthalmic examination, OCT were performed in all groups in the neurology and ophthalmology clinic. Severity of tremor was determined in ET patients and UPDRS, Hoehn-Yahr scale were used for assessing disability and impairment in PD patients. Statistical analyses were carried out using SPSS version 21.0.

In our study average value of RSLT in ET and PD groups were significantly lower compared to the control group ($p < 0.05$). The mean RNLF did not differ significantly between the ET and PD groups ($p > 0.05$). These data showed us that ET could be a neurodegenerative disease like PD. We thought that RNLF measured by OCT could be a biomarker of ET ve PD.

Keywords : Essential Tremor, Parkinson's Disease, Optical Coherence Tomography, Retinal nerve fiber layer thickness

GİRİŞ ve AMAÇ

Esansiyel tremor (ET) tipik olarak postural ve kinetik tremordan oluşan, zaman içinde yavaş ilerleme gösteren kronik progresif bir hastalıktır (1). Parmak burun testi, bardaktan bardağa su aktarma, kaşıkla su içme, spiral çizme gibi eylemlerle tremor gösterilebilir (2). ET patogenezi günümüzde net olarak aydınlatılamamış olup, ET patofizyolojisi üzerine yapılan hipotezler hayvan modelleri, genetik , çevresel etkenler ile ilgili araştırmalar, görüntüleme ve nöropatolojik çalışmalara dayanmaktadır (3). Yapılan postmortem çalışmalarda hastaların çoğununun beyinde Purkinje hücrelerinde kayıp ve aksonal şişme, beyinsapında Lewy cisimciklerini içeren nörodejeneratif bulgular saptanmış, bu bilgiler ET'nin nörodejeneratif bir hastalık olabileceğini düşündürmüştür (4,5,6).

İdyopatik Parkinson hastalığı (PH) substantiya nigra (SN) başta olmak üzere bazal ganglion dejenerasyonuna bağlı bradikinezi, rijidite, tremor ve postural instabilite ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. P.H'nin temel nöropatolojisi, dopaminerjik nigrostriatal yolağın nörodejenerasyonu sonucu, bazal ganglionların fonksiyonlarındaki bozulma ile karakterizedir (7). Nörodejenerasyonun mekanizması net olarak bilinmese de, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, inflamasyon, protein metabolizma bozukluğu, eksitotoksikite sonucu nigral dopaminerjik nöron dejenerasyonuna neden olan, genetik ve çevresel faktörlerin kompleks ilişkisi sonucu geliştiği düşünülmektedir (8,9). SN'deki nöronal kayıp ve gliosis yanında, kalan nöronlarda intrasitoplazmik eozinofilik Lewy cisimcikleri de hastalığın patolojisinde yer almaktadır. Nörodejenerasyon sadece SN'de olmamakta, başka bölgelerde de nörodejenerasyon gerçekleşmektedir (10). Son yıllarda yapılan çalışmalarda Lewy cisimciklerinin birikiminin alt beyin sapında başladığı ve ilerleyerek beyin sapı ve mezensefalondaki SN'ye ulaştığı saptanmıştır. Braak ve arkadaşları Lewy cisimciklerinin ilk olarak dorsal vagal nükleus ve olfaktor sistemde oluştuğunu ve yavaş bir şekilde beyin sapı, diensefalon ve serebral kortekse doğru ilerlediğini öne sürmüşlerdir. Bu lezyonların PH'nin motor olmayan semptomlarından sorumlu olduğu düşünülmüştür (11).

ET ve PH arasındaki ilişki birçok araştırmada incelenmiş, ET'nin de PH gibi nörodejeneratif bir hastalık olabileceği, ET'de PH gelişme riskinin arttığı

düşünülmüştür. ET'nin klinik olarak ilerleyici olması, yaş ile semptomların şiddetlenmesi, bazı hastalarda yürüyüş ataksisinin, istirahat tremorunun gelişmesi ve yapılan fizyolojik, genetik ve görüntüleme ile ilgili çalışmalar ET'nin heterojen ve nörodejeneratif bir hastalık olduğunu göstermektedir. Bir grup ET hastasında zamanla parkinsonizm ya da PH gelişmektedir (12,13). ET varlığı, PH gelişme riskini 4–5 kat, ileri yaşta başlaması durumunda da Alzheimer Hastalığı (AH) riskini 2 kat arttırmaktadır (14,15). Parkinsonizmi olmayan 10 ET hastası üzerinde yapılmış bir otopsi çalışmasında altı hastanın dördünde Lewy cisimcikleri lokus seruleusda, iki hastada ise lokalizasyonun PH'ye benzer bir dağılım gösterdiği belirlenmiştir. Bu çalışmadaki bulgular klinik olarak fark göstermeyen ET hastalarının bir kısmının PH'ye dönüşebileceğini düşündürmüştür (16). Transkranyal sonografi çalışmalarında PH ve ET'li hastalarda kontrol gruplarına göre SN'de anlamlı derecede hiperekojenite saptanmıştır. Bu hiperekojenitenin nigral hassasiyetin nörodejenerasyona ilerleyişinin transkranyal sonografik isareti olabileceği düşünülmüştür (17).

PH'de motor semptomların dışında otonomik disfonksiyon, depresyon, demans, uyku bozuklukları, olfaktör işlev bozukluğu gibi motor olmayan belirtiler görülebilir (18). Görme bozukluğu PH'de sık görülen semptomlardan birisidir. Retinada dopamin sentez ve yıkımı ile ilgili enzimler bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar retinada bulunan dopamin reseptörlerinin beyinde bulunanlar ile aynı olduğunu göstermektedir (19). Görme bozukluklarının amakrin retinal hücrelerindeki dopaminerjik denervasyondan kaynaklandığı düşünülmüştür (20). Postmortem yapılan çalışmalarda da PH'lerin retinalarının kontrol grubuna oranla daha az dopamin içerdiği gösterilmiştir (21).

Yapılan araştırmalarda RSLT Optik kohorens tomografi (OKT) ile ölçülmüş, PH, AH, spinoserebellar ataxi gibi nörodejeneratif hastalıklarda retinanın etkilendiği gösterilmiştir (22,23,24). Biz de çalışmamızda ET ve PH hastalarının retina ve makulalarını OKT ile değerlendirdik. ET'nin PH'ye benzer özelliklerinin olmasından yola çıkarak ET'nin PH gibi nörodeneratif bir hastalık olup olmadığı ile ilgili bilgiler edinmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Tremor

Tremor en sık görülen hareket bozukluğu olup, ekstremite, boyun, çene, dil gibi vücut bölgelerinin bir ya da daha fazlasını etkileyen ritmik ve osilatuvar karakterde olan hareketler olarak tanımlanır (25). Agonist ve antagonist kasların simultane kasılmalarıyla oluşan ritmik hareketler olup, tremorun tipine ve şiddetine göre hızı, sürekliliği, amplitüdü değişmektedir (26). Tremorlar fenomenolojik istirahat ve aksiyon tremoru olarak 2 gruba ayrılabilir.

- 1- İstirahat tremoru : Etkilenen vücut bölgesinde yer çekiminin etkisi olmadan ve istemli kasılma olmaksızın ortaya çıkan tremordur. İstirahat tremoru istemli kas kasılması sırasında süprese olmaktadır. Hasta, etkilenen vücut bölgesini bir pozisyonda sabit tutarsa tremor yeniden ortaya çıkmaktadır (27).
- 2- Aksiyon Tremoru : İstemli kasılma sırasında ortaya çıkan tremordur. Hareketin özelliğine göre postural, kinetik, izometrik tremor olarak ayrılabilir (26).
 - a. Postural tremor : İstemli olarak yer çekimine karşı konulmaya çalışıldığında ortaya çıkar. O postür devam ettirildiği sürece tremor kaybolmaz (26). Tipik olarak esansiyel tremorda görülmekle birlikte bazen Parkinson hastalarında da benzer tremor görülebilmektedir (28).
 - b. Kinetik Tremor : İstemli hareket başlangıcında, hareket süresinde ya da hedefe yaklaşırken olan tremordur. Postural tremora benzer şekilde kinetik tremor en sık esansiyel tremorda görülmektedir.
 - c. İzometrik tremor : Durmakta olan objeye karşı uygulanan kas kasılması sonucu oluşan tremordur (26).

Tremor bazı kaynaklarda etyoloji ve klinik belirtilere göre de ayrılmaktadır. Bunlara örnek olarak esansiyel, fizyolojik , parkinsonyen, primer yazma, izole ses, ortostatik, serebellar, nöropatik, rubral, psikojenik, distonik tremor gösterilebilir (27).

Esansiyel Tremor

Esansiyel tremor sık görülen nörolojik hastalıklardan birisidir. ET tipik olarak postural ve kinetik tremoru içeren, zaman içinde yavaş ilerleme gösteren kronik progresif bir hastalıktır (1). Ancak yıllardır sadece postural ve kinetik tremor kliniği olduğu düşünülen ET'nin PH'ye benzer şekilde koku duyusunda azalma, kognitif değişiklikler, kişilik değişiklikleri ve psikiyatrik bulgular gibi motor olmayan belirtilerinin araştırılmasına son yıllarda ağırlık verilmektedir (29).

Epidemiyoloji

Dünya genelinde ET'nin prevalansı yaklaşık % 5'lerdedir (30). Yayımlanmış çalışmalar göz önüne alındığında ise prevalansının %0,008 ile %22 aralığında değiştiği görülmektedir (31). Ancak ET'yi iyi tanımlayan toplum tabanlı çalışmalarda prevalans %0,4 ile %4 arasına daraltılabilmektedir (32).

ET tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte, ileri yaşlarda insidans ve prevalansı daha yüksektir. ET'nin 95 yaş ve üzerinde prevalansı %21' e kadar çıkmaktadır (33). ET sadece erişkin hastalığı olmayıp çocukluk çağında da görülebilmekte, erken yaşta başlayanların genelde familyal olduğu bilinmektedir (34). Hastalığın kadın erkek oranı eşit olarak bulunmuş, ancak kadınlarda daha fazla baş tremorunun geliştiği, erkeklerde ise postural ekstremitte tremorunun daha şiddetli olduğu görülmüştür (35,36).

Doğu ve ark. tarafından Mersin'de yapılan, çalışmaya dahil edilen toplumun tamamının nörolojik muayeneyle taranması ile gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmada 40 yaş ve üzeri bireylerde ET prevalansı %4 olarak bulunmuş, yaş arttıkça prevalansın da belirgin bir artış gösterdiği saptanmıştır (32). Benzer şekilde Finlandiya'da yapılan çalışmada 40 yaş ve üzerinde prevalans %5.6, 60 yaş ve üzerinde prevalans %9,0 olarak saptanmıştır (37).

Yeni yapılan çalışmalarda ET'nin prevalansının coğrafi bölgelere ve etnik gruplara göre farklılık gösterdiği saptanmıştır. Yeni Gine'de %0,3 (tüm yaş grupları), Amerika'da %0,4 (40 yaşın üzeri), Çin'de %0,01 (tüm yaş grupları), Nijerya'da %0,01 (tüm yaş grupları), Hindistan'da %1,6 (tüm yaş grupları), İspanya'da %0,6 (tüm yaş grupları), İtalya'da %0,4 (tüm yaş grupları), Kanada'da %14 (65 yaş ve üzerinde), Uruguay'da %0,2 (tüm yaş grupları), Amerika'da %22 (65 yaş ve üzerinde) ve İspanya'da %4,8 (65 yaş ve üzerinde) olarak bulunmuştur (30). Çalışmaların yapıldığı yaş grupları ve kullanılan tanı kriterleri birbirinden farklıdır. İsrail'de kırsallarda yaşayan araplarda prevalans %0,47 olarak saptanmıştır (38). Afrika'da ET prevalansı düşük bulunmuş ancak Amerika'da yaşayan Afrika kökenlilerde ET prevalansı daha yüksek bulunmuştur (39). Bunlar da bize çevresel etmenlerin önemini göstermektedir.

ET insidansı ile ilgili daha az çalışma yapılmış olup, yapılan bir çalışmada insidans 100.000'de 23,7 olarak bulunmuştur (40). Benito ve arkadaşlarının İspanya'da, 65 yaş ve üzerinde yaptığı toplum tabanlı prospektif çalışmada, insidansı 616/100000 olarak bulmuştur (29).

Etyoloji ve Genetik

Hastaların genel olarak üçte ikisinde aile öyküsü bulunduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda bireylerin %50-70'inin aile öyküsünün bulunduğu gösterilmiştir (36). Ailede tremor öyküsü bulunan bireylerde ET gelişme riski 5 kat artmaktadır (41). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda beyaz ırktan Afrika kökenli Amerikalılar'a doğru artan bir prevalans oranı bildirilirken, İsrail'in kuzeyinde yaşayan Araplar'da düşük prevalans oranı bildirilmesi etnik kökenin de bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (42).

ET'nin genetik etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olup, 3 kromozomal lokusla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bunlar 3q13 kromozomu üzerinde belirlenen FET1 ya da ETM1, 2p24.3-p24.2 ile bağlantılı ETM2, kromozom 6p23 üzerinde belirlenen ETM3 'dür (43,44,45). ETM1 bölgesinde lokalize olan DRD3 geninin Fransız ve Kuzey Amerikalı hasta gruplarında hastalık şiddeti ve erken başlangıç yaşı ile ilişkili bulunmuştur. Ancak daha sonra İtalya, Almanya, ABD, Fransa ve Danimarka'da yapılan çalışmalarda DRD3 geni ile hastalık şiddeti ve

başlangıç yaşı arasında ilişki ortaya konamamıştır (46,47,48). ETM2 lokusu ise ET hastalarında daha sık gösterilmiş olup, HS1-BP3 geninde Purkinje hücreleri ve motor nöronlarda yüksek oranda eksprese edilen bağlanma proteinlerini kodlayan nadir bir varyanttır (49).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada LINGO1 genindeki rs9652490 varyantının ET ve PH gelişme riski artışıyla ilişkili bulunmuş, bu da iki hastalık arasında genetik bağlantının olabileceğini düşündürmüştür (50). LINGO1 ekspresyonu parkinson hastalarında SN'de daha yüksek oranda saptanmıştır. Hayvanlarda yapılan deneylerde nörotoksik lezyonlardan sonra ventral ortabeyin nöronlarında arttığı gösterilmiştir. LINGO1 aktivitesinde azalmanın dopaminerjik nöronların fonksiyonlarını geliştirdiği in vivo deneysel modellerde gösterilmiştir. LINGO2 ise LINGO1'in paralogu olup, LINGO1 ve LINGO2 proteinleri arasında yüksek derecede homolog ilişki bulunması (%61) bu iki genin de ET ve PH için aday genler olmasını sağlamıştır. Bu 2 gene ait varyasyonların ET ve PH gelişme riskini etkilediğini gösteren kanıtlar bulunmuştur (51).

Tremor şiddet ve başlama yaşı aile içinde bireylerde farklılık göstermektedir. Bu da bize genetik açıdan risk altında olan bireylerde ET gelişmesini, ET başlangıç yaşını ve şiddetini çevresel faktörlerin etkilediğini düşündürmektedir (42). Hayvansal gıdalarda bulunan harmin ve harmanı içeren beta karbolin alkaloidleri güçlü tremor oluşturabilmektedir. Besin zincirinde ve özellikle yüksek ısıda uzun süre pişirilen ette bulunan bu maddelerin vücutta endojen olarak varlığı da bilinmektedir (48, 52). ET'li hastalarda harman kanda artmış olarak bulunmuştur. İnferior olive nöronlarında senkronize ve ritmik boşalmalara neden olduğu, bunun da tremora yol açtığı düşünülmüştür (35,52). Ancak ET'deki kan harman yüksekliğinin altında metabolik defektlerin de yatabileceği gözardı edilmemelidir. Kurşunun tremor ve serebellar belirtilere neden olduğu bilinmektedir. ET'lilerde kanda kurşun seviyesi kontrol gruplarına göre daha yüksek olarak bulunmuştur (35,53). Günümüzde kurşun ve β karbolinler dışında tremor oluşturduğu ileri sürülen tütün, toluen, metanol, organoklorid gibi toksik maddelerle ilgili araştırmalar devam etmektedir (54,55). Tüm bu bulgular bize ET'nin heterojen bir hastalık olabileceğini göstermektedir.

Patogenez

ET patogenezi günümüzde net olarak aydınlatılamamıştır. ET patofizyolojisi üzerine yapılan hipotezler hayvan modelleri, genetik , çevresel etkenlerle ilgili araştırmalar, görüntüleme ve nöropatolojik çalışmalara dayanmaktadır (3). ET'nin klinik olarak ilerleyici bir hastalık olması, bazı hastalarda hastalığın yayılım göstererek yürüyüş ataksisinin, baş tremorunun, istirahat tremorunun gelişmesi ve yapılan fizyolojik, genetik ve görüntüleme ile ilgili çalışmalar ET'nin heterojen ve nörodejeneratif bir hastalık olduğunu göstermektedir.

ET'de gözlenen tremorun Guillain Mollaret üçgeninde (rubral nükleus, olivar nükleus ve serebellum arasındaki bölge) oluşan anormal fonksiyona sahip santral osilatöre bağlı olarak ortaya çıkmış olabileceği düşünülmektedir (49). ET'li hastalarda inferior olivar nükleustan kaynaklanan osilasyonların serebellum yoluyla vestibulospinal, retikülospinal ya da rubrospinal yollarla iletiildiği düşünülmektedir (3). Hayvan deneylerinde harmalin ile ET benzeri tremor oluşturulmuş, elektrofizyolojik incelemelerde tremor frekansı ile inferior nükleus nöron ateşleme frekansı arasında senkronizasyon olduğu saptanmıştır (56,57).

ET'de intansiyonel tremor, disdiadokinezi, tandem yürüyüşte zorluk gibi serebellar bulguların olması bize serebellumun rolünü gösterse de okulomotor bulguların serebellar hastalıklarda olan okulomotor bulgulardan farklı olması bize ET'de serebellumun tek başına etkili olmadığını göstermektedir (49,58,59). Yapılan fizyolojik ve görüntüleme çalışmaları da bize ET'nin fizyopatolojisinin serebellar ve serebellotalamokortikal bağlantılarla ilgili olduğunu göstermekte ve ET'de serebellumun tek başına rol almadığı desteklemektedir. Yapılan Pozitron Emülsiyon Tomografi çalışmalarında ET'de bilateral serebellar yolaklarda, talamus ve red nükleusta aktivite artışı, bilateral oliver nükleusta glukoz kullanımının artışı, Magnetik Rezonans Spektroskopi ile yapılan araştırmalarda serebellar kortexte azalmış N-asetilaspartat/kreatinin oranı saptanmıştır ki bu da bize sinir hücre harabiyetini göstermektedir (12). Deuschl ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda ET'de serebellotalamokortikal döngünün rolüne de vurgu yapılmaktadır (60). Bunla ilişkili olarak intraoperatif yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda istemli kası sırasında ventrolateral talamokortikal yolaklarda anormal

osilasyon gösterilmiştir (61). Benzer şekilde ventral nukleusa uygulanan cerrahi sonrası ET'de tremorun baskılanması bize talamokotikal yolların önemini göstermektedir (62). Hua ve arkadaşları talamotomi sırasında ön koldan kaydedilen EMG aktivitesi ile talamik aktivite arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptamıştır (63).

ET ile ilgili yapılan postmortem çalışmalarda hastaların çoğununun beyinde Purkinje hücrelerinde kayıp ve aksonal şişme, beyinsapında Lewy cisimciklerini içeren nörodejeneratif bulgular saptanmıştır (4,5,6). Bu çalışmalarda Purkinje hücrelerinde dejenerasyonunu da gösteren Torpido hücreleri saptanmıştır. Bu hücreler Alzheimer Hastalığı (AH) ve PH gibi nörodejeneratif hastalıklarda görülmekle birlikte ET'deki kadar sık görülmemektedirler (6,64). Louis ve arkadaşlarının postmortem 33 ET'li olguda yaptığı çalışmada olguların dörtte birinde beyin sapında Lewy cisimciği , dörtte üçünde serebellar dejeneratif değişiklikler saptanmıştır (6). 2003 yılında Columbia Üniversitesinde kurulan ET beyin bankasında yapılan çalışmalarda lewy cisimciklerinin sıklıkla lokus cereleusta ve nadir olarak substansiya innominata ve dorsal vagal nukleusta olduğu görülmüştür. Bu lewy cisimciklerinin dağılım paterni normal yaşlı kontrollere ve PH'ye göre farklılık göstermektedir (65). Merkezi sinir sistemindeki norepinefrinin ana kaynağı lokus cereleustur. Burada biriken lewy cisimciklerinin, buradan kaynaklanan stimülatör çıktının aksamasına ve purkinje hücrelerinden GABA aracılı inhibitör çıktının azalmasına neden olduğu, bunun sonucunda da tremorun geliştiği düşünülmektedir (66). Bazı çalışmalarda alkol, benzodiyazepin gibi GABA'erjik mekanizmalar ile etki gösteren ilaçların tremoru baskıladığı gösterilmiş, bozulmuş GABA'erjik transmisyonun patogeneizde rol alabileceği ileri sürülmüştür. Yapılan bir çalışmada da buna paralel olarak GABAA reseptör $\alpha 1$ subunitinin ET için risk olabileceği gösterilmiştir (67,68).

Klinik

ET postural ve kinetik tremor ile karakterize kronik progresif dejeneratif bir hastalıktır. Parmak burun testi, bardaktan bardağa su aktarma, kaşıkla su içme, spiral çizme ve yazı yazma gibi eylemlerle tremor gösterilebilir (2). Postural ve kinetik tremor yazı yazma, su içme, yemek yeme, giyinme gibi birçok günlük yaşam aktivitesinde zorluğa yol açmaktadır (69).

ET'de ellerde görülen tremor parmakların addüksiyon-abdüksiyonu ve ellerin fleksiyon-ekstansiyonu şeklindedir (2). Tremor sıklıkla üst ekstremitelerde ortaya çıkar, diğer vücut bölgeleri ise zamanla etkilenebilir. Tremor üst ekstremitelerde (%95), alt ekstremitelerde (%30), başta (%34), yüz ve çenede (%7), dilde (%7), seste (%12) ve gövdede (%5) görülebilir (69,70). ET'nin karakteristik özelliği istemli hareket sırasında ortaya çıkan , intansiyonel bileşeni olan (hedefe yaklaşırken amplitüdü artan) önkolun 4-12 herzlik (Hz) kinetik tremorudur (71). ET'deki baş tremorunda ise frekans 2-8 Hz'dir (69). Baş tremoru üst ekstremitelerdeki tremordan daha hafiftir ve genellikle horizontal (hayır–hayır tremor) tipinde olurken, bazen de vertikal (evet-evet tremor) tipte olabilir (70) Baş tremoru tipik olarak üst ekstremitelerde tremor başladıktan yıllar sonra ortaya çıkar. Baştan kola yayılımı ise genellikle beklenmez (72).

ET'de görülen postural tremorun ise amplitüdü kinetik tremordan daha düşüktür (73). Postural tremor kollar yerçekimine karşı yere paralel olarak vücudun önünde uzatıldığında veya dil dışarı çıkarıldığında daha iyi değerlendirilebilir (70).

Kliniğe geç dönemde istirahat tremoru da eklenebilmekte olup, yapılan çalışmalarda yaklaşık 5 hastadan 1 tanesinde istirahat tremoru olduğu tespit edilmiştir (74). İstirahat tremorunun nedeninin bazal ganglion tutulumu olabileceği düşünülmektedir (75). Yine PH'ye benzer şekilde dişli çarka benzeyen froment belirtisi görülebilmekte olup, bu bulgu parkinsonizm de görülen rijidite ile karıştırılmamalıdır (76).

ET hastalarında tandem yürüyüşü sırasında serebellar hastalıklara benzer şekilde anormalliklerle birlikte geniş tabanlı, ataksik ve dismetrik yürüme de bildirilmiş olup intansiyonel tremoru olanlarda yürüme bozukluğu daha belirgin olarak izlenmiştir (77).

ET ile ilgili çalışmalar arttıkça hastalığa psikiyatrik, kognitif bozukluk gibi motor olmayan özelliklerin de eşlik ettiği bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada tremoru 65 yaşından sonra başlayan ET'li hastalarda benzer yaş grubuna göre %70 daha fazla demans saptanmıştır (42, 78). Dikkat, kelime hafızası ve yürütücü fonksiyonda bozulma ile karakterize subklinik kognitif defisit ET hastalığının karakteristik bulgusu olduğu düşünülmüş, yaş ve düşük eğitim durumu kognitif defisitle ilişkili en büyük risk faktörü olarak belirtilmiştir (79,80). Kişilik bozukluğu, anksiyete, depresif semptomlar gibi psikiyatrik durumların ET'li hastalarda kontrol

gruplarına oranla daha sık görüldüğü gösterilmiştir (78,81). ET olgularının 2/3'ünde anksiyetenin kötüleştirici, etil alkolün iyileştirici etkisi tanımlanmıştır (72,82). Yapılan çalışmalarda migren tipi baş ağrısı, olfaktör ve işitme sorunları ET'li hastalarda daha fazla oranda bulunmuştur (83,84,85).

Tanı

ET tanısını kesin olarak koyacak laboratuvar ve görüntüleme tetkiki bulunmamaktadır. Tanı klinik kriterlere göre koyulmaktadır. Ayırıcı tanı açısından laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerine başvurulmaktadır (86). 2004 yılında Gironel ve arkadaşları rutin nörofizyolojik incelemenin ET tanısında %97 sensitivite ve %88 spesifite gösterdiğini ileri sürmüştür. Ancak günümüzde elektrofizyolojik incelemeler tanıdan çok tremorun frekansının, ritminin ve amplitüdünün saptanmasında ve uygulanan tedavinin takibinde kullanılmaktadır (87,88).

ET hastalarının %30-50'si yanlış tanı almaktadır (89,90). ET ile karışan hastalıkların başında Parkinson hastalığı, distonik tremor, fizyolojik tremor gelmektedir. Kafein, sigara ve tremor oluşturan liyum, valproik asit gibi bazı ilaçlar altta yatan fizyolojik tremoru arttırarak ET kliniğini taklit edebilir. Alkol veya kodeinin kesilmesi de tremora yol açmakta ve bu durum ET ile karışabilmektedir (72,91). Tremorun tek taraflı başlaması, istirahatte ve yürüyüş sırasında ortaya çıkması PH'yi düşündürmektedir. Hemitremor PH'de görülürken ET olgularında ise görülmemektedir. PH'de %40 oranında postural ve istirahat tremorunun birlikte görülebileceği akılda tutulmalıdır. Postural tremor ET hastalarında el bileğinde fleksiyon–ekstansiyon hareketi şeklinde görülürken, PH'de el bileğinde rotasyon hareketi şeklindedir. Parkinson hastaları küçük ve okunaksız yazarken esansiyel tremor hastalarının yazlıları titrek ve geniştir (92). PH'de görülen postural tremor belli bir latent süreden sonra görülen 're-emergent tremor'dur. PH'de ellere postür verilmesiyle latans olmadan ortaya çıkan postural tremor durumunda ET. ve PH birlikteliği düşünülür (12,92,93). ET hastalarında PH varlığını düşündüren bulgular: rijidite, bradikinezi ve postural instabilitenin varlığı, postural/aksiyon tremoru varlığında yeni başlayan istirahat tremoru, postürün sürdürülmesi sırasında re-emergent tremor, çene veya dudak tremoru, semptomlarda belirgin asimetridir (12).

Tremor Konferansı'nda kesin ET kriterleri tanımlanmış ancak bu kriterler yetersiz kalınca 1998'de Louis ve arkadaşları tarafından ileri sürülen "WHIGET" kriterleri oluşturulmuştur. Bu tanı kriterleri tremorun ritmi, amplitüdü (0,5-1 cm olmalı) değişik aktiviteler sırasında (bardaktan bardağa su aktarmak, spiral çizmek, kaşıkla su içmek gibi) niteliklerinin incelenmesi üzerine kurulmuştur (94).

WHIGET Tanı Kriterleri (94)

Kesin ET kriterleri (5 kriter tanımlanmalı)

1. Muayenede en az bir kolda +2 postural tremor (baş tremoru olabilir ancak tanı için yeterli değildir)
2. Muayenede 4 görev sürecinde +2 kinetik tremor veya bir görevde +2 ve bir diğer görevde +3 kinetik tremor (Görevler; su doldurma, kaşıkla su içme, bardaktan su içme, parmak burun testi, spiral çizme).
3. Muayenede bildirilen dominant elde tremor en az bir günlük aktiviteye (yeme, içme, yazma) engel olmalıdır. Dominant elde tremor yoksa bu kriter dikkate alınmaz.
4. İlaç tedavisi, hipertiroidizm, alkol alımı ya da distoni, potansiyel etiyolojik faktör olarak kabul edilemez.
5. Psikojenik olmamalıdır (garip görüntülü, çelişkili karakterli, hasta çeldirilebilir, muayenede diğer psikiyatrik hastalık düşündüren görünüm)

Muhtemel ET kriterleri (1a ya da 1b; 2 ve 3 tanımlanmalı)

- 1a. Kesin ET' da tanımlanan 2 madde
- 1b. Kafa tremorunun gözlenmesi
2. İlaç, alkol kullanımı, parkinsonizm, diğer bazal gangliyon hastalıkları ve hipertiroidizmin etiyolojik faktör olmaması
3. Psikojenik olmaması

Olası ET kriterleri

1. Muayenede 3 görev sürecinde a+2 kinetik tremor varlığı

Tremor şiddet skalası

0=gözle görülmez;

+1= düşük amplitüdü zorlukla görülebilen veya aralıklı;

+2= orta derecede amplitüdü ve genellikle mevcut tremor aşikar titreme;

+3= yüksek amplitüd, geniş amplitüd, şiddetli ve silkinme tarzında (=jerky)

tremor.

Parkinson Hastalığı

İdyopatik Parkinson Hastalığı SN başta olmak üzere bazal ganglion dejenerasyonuna bağlı bradikinezi, rijidite, tremor ve postural instabilite ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. James Parkinson tarafından 1817 yılında hastalığın ana kriterleri olan istirahat tremoru, dişli çark rijiditesi, bradikinezi/akinezi, postural refleks bozukluğu tariflenmiştir (95,96). İdyopatik Parkinson Hastalığı diğer tüm dejeneratif ve semptomatik parkinsonizm tabloları arasında en sık görülenidir (97).

Epidemiyoloji

Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda genel olarak PH'nin yıllık insidansının 4,5-21/100 000 arasında değiştiği saptanmıştır (98,99). Hastalığın prevalans değerleri de değişkenlik göstermekte ve yapılan çalışmalarda 80,6-187/100000 olarak bildirilmiştir (100). Eskişehir'de yapılan bir çalışmada Türkiye için prevalans değeri 111/100000 olarak bildirilmiştir (101). Hastalık ve cinsiyet ilişkisi incelendiğinde hayat boyu erkeklerde PH riski %2, kadınlarda ise %1,3 olarak bulunmuştur (102).

Yaş PH için en önemli belirleyici olup 50 yaşından önce ise oldukça nadirdir (103). Hastalık genellikle 60'lı yaşlarda başlamaktadır ancak %10'luk bir popülasyonda bu yaş 45 yaş ve altına düşebilmektedir ki bu grup hastalar erken başlangıçlı PH olarak adlandırılmaktadır (102). Aile öyküsü hastalığın, özellikle erken başlangıçlı tipinde PH riski ile ilişkili bulunmuşsa da genetik faktörlerin tipik PH'den ziyade erken başlangıçlı PH'de daha önemli olduğunu düşünülmektedir (104).

Tüm ülkeler, tüm etnik gruplar ve tüm sosyoekonomik sınıflarda görülür ancak Afrikalı Amerikalılarda insidansı beyazların dörtte biridir. Asyalılarda insidansı beyazların üçte biri ile yarısı arasındadır. Kuzey Amerikalılarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (105).

Patogenez

PH'de patolojik değişiklikler semptomlardan yıllar önce başlamaktadır. PH'nin temel nöropatolojisi, dopaminerjik nigrostriatal yolağın nörodejenerasyonu sonucu, bazal ganglionların fonksiyonlarındaki bozulma ile karakterizedir (7). Klinik bulgular SN pars compactadaki nöronların yaklaşık %60-70'inin dejenere olmasından sonra ortaya çıkmaktadır (106). Nörodejenerasyonun mekanizması net olarak bilinmese de, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, inflamasyon, protein metabolizma bozukluğu sonucu nigral dopaminerjik nöron dejenerasyonuna neden olan, genetik ve çevresel faktörlerin kompleks ilişkisi sonucu geliştiği varsayılmaktadır (8,9).

SN'deki nöronal kayıp ve gliosis yanında, kalan nöronlarda intrasitoplazmik eozinofilik Lewy cisimcikleri de hastalığın patolojisinde yer almaktadır. Patolojik bulgular sadece SN ile sınırlı kalmayıp başka beyin bölgelerini de etkilemektedir (10). Lewy cisimciği oluşumunun ve dejenerasyonun gerçekleştiği diğer bölgeler arasında lokus seruleus, hipotalamus, vagusun dorsal motor çekirdeği, meynert'in bazal çekirdeği, neokorteks ve sempatik ganglion yer almaktadır (107). Lewy cisimcikleri alfa-sinuklein, ubikitin, parkin ve nöroflamanlar gibi çeşitli proteinlerden oluşmaktadır. Ancak; parkin mutasyonu ile bağlantılı kalıtsal parkinson hastalarında; Lewy cisimciklerinin olmaması, bu cisimciklerin PH tanısı için patognomonik bulgu olmadığını düşündürmektedir (108). Lewy cisimciği, PH'ye spesifik olmayıp multisistem atrofi, progressif supranükleer felç, AH, motor nöron hastalığı, subakut sklerozan panensefalit, PKAN'da da tanımlanmıştır (109). Son yıllarda yapılan çalışmalarda Lewy cisimciklerinin birikiminin alt beyin sapından başladığını ve ilerleyerek beyin sapı ve mezensefalondaki SN'ye ulaştığı saptanmıştır. Braak ve arkadaşları Lewy cisimciklerinin dağılımını temel alan 6 evreli bir patolojik sınıflama öne sürmüşlerdir. Braak patolojik sınıflamasına göre Lewy cisimcikleri ilk olarak dorsal vagal nükleus ve olfaktor sistemde olmakta ve yavaş bir şekilde beyin sapı, diensefalon ve serebral kortekse doğru ilerlemektedir. Bu lezyonların PH'nin motor olmayan semptomlarından sorumlu olduğu düşünülmüştür (11).

PH'nin yaklaşık %10 oranında ailesel geçişi gösterilmiş ve birkaç spesifik gen mutasyonu tanımlanmıştır. α -sinuklein geni (PARK1), parkin geni (PARK2),

ubikitin karboksi-terminal hidrolaz (UCH-L1) geni (PARK5), PINK1 (PARK6), DJ1 (PARK7), LRRK2 (PARK8), Nurr 1, OMG/HtrA2 ve ATP13A2 gibi genlerdeki defektin ailesel PH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (110). Parkin geni, α -sinüklein geni ve UCH-L1 geni yanlış katlanmış proteinlerin ayrıştırılmasında yetersizliğe yol açmakta, bu da nörodejenerasyona öncülük etmektedir (8). UCHL-1 ve α -sinüklein gen mutasyonları erken başlangıçlı sporadik PH ile ilişkiliyken, LRRK2 mutasyonu genellikle benign tremor baskın hastalık oluşturmaktadır (111,112). PH'nin %90'ı sporadik olup en önemli risk faktörü yaştır. PH'ye neden olan çevresel bir ajan kesin olarak tanımlanmamıştır. Yapılan çalışmalarda sporadik PH gelişimi için, kırsal alanda yaşama, kuyu suyu kullanımı, böcek ve bitki ilaçlarına maruziyet gibi çeşitli çevresel faktörlerin risk oluşturabileceğini gösterilmiştir. Karbonmonoksit, izokolinler, karbon disülfid, mangan insanlarda parkinsonizme neden olabilen toksik ajanlardır. Kafein ve sigara içiminin, beyinde oksidatif stresi arttıran MAO ve striatal dopamin salınımını inhibe ederek, PH gelişim riskini azalttığı düşünülmektedir (113).

Son derlemelerde PH'nin patogenezi ile ilgili olarak hızlanmış protein birikimi, mitokondriyal disfonksiyonu, aberan kinaz aktivitesi olmak üzere 3 patogenetik yolaktan bahsedilmektedir. Hızlanmış protein birikiminin protein kalite kontrolünde bozulmaya neden olduğu düşünülmüştür. Nokta mutasyonları, gen duplikasyonları veya triplikasyonları alfa sinüklein birikimine neden olmakta, yanlış katlanan proteinler ubiquitin ile işaretlenerek proteozomlara yönlendirilmektedir. Parkin genindeki mutasyonlar hücrelerde alfa sinüklein proteininin birikimine neden olmaktadır. Bu genetik defektin görüldüğü nadir vakalar dışında sporadik PH'de ise protein birikiminin çevresel faktörler, reaktif oksijen türevleri ya da ubiquitin proteozom sistemi aktivitesinin azalması ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Biriken alfa sinüklein proteinleri Lewy cisimciklerinin oluşumuna ve sonuçta sitotoksositeye neden olmaktadır. Mitokondriyal disfonksiyon olarak adlandırılan mekanizmada ise PH'nin otozomal resesif geçişli formları olan PINK1 ve DJ-1 gen mutasyonlarının PH'nin patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. Üçüncü mekanizma ise aberan kinaz aktivitesi olarak adlandırılmaktadır. Farklı nokta mutasyonlar kinaz aktivitesini artırmakta, artan aktivite nörit uzunluğundau ve dallanmasında azalmaya neden olmaktadır (114).

Klinik

Diğer dejeneratif ve semptomatik parkinsonizm tabloları arasında en sık görülen PH'nin en sık kardinal klinik bulguları tremor, bradikinezi, rijidite ve postural instabilitedir (115). Ana belirtilerin yanında yürüme bozukluğu, postür değişikliği, konuşma bozukluğu, disfaji, mikrografi, siyalore, otonom disfonksiyon, duysal yakınmalar, depresyon, uyku bozuklukları, demans, psikoz da klinik tabloda yer alabilir (96,116,117).

Olguların %50-75'inde ilk motor semptom olarak tremor ortaya çıkmaktadır (118). Tremor tipik olarak istirahatte ortaya çıkar fakat postural olarak da görülebilmektedir. PH'de postural tremorun ayırt edici özelliği saniyeler ile bir dakikaya kadar süren bir latent evrenin olmasıdır (115). PH'de tremor saptanma sıklığı %85'e ulaşırken, %15 oranında ise hastalığın hiçbir döneminde tremor gözlenmez (119). PH'de klasik 4-6 Hz istirahat tremoru yanında olguların %40-60'ında daha hızlı frekanslı (5-8 Hz) postural-kinetik tremor tabloya eşlik edebilir (115). PH'de tremor sıklıkla başparmak ve işaret parmağının birbirine ritmik sürtmesi olarak ortaya çıkar ve bu niteliğiyle para sayma tremoru olarak da adlandırılır. En sık ellerde görülmeyle beraber, bazen de ayaklar, dil, cene ya da dudakta olabilir. PH'de baş tremoru beklenmemektedir (120). Tremor stres ile, yürürken, diğer ekstremitenin motor hareketi sırasında artarken, o ekstremitenin harekete başlamasıyla, REM uykusuna dalındığında kaybolur ama hafif uykuda ve uyanıldığında tekrar belirir (96,105,120).

Bradikinezi hareketin yavaşlığı olarak, akinezi ise hareketin olmayışı olarak tanımlanır. Bradikinezi bazal gangliyon disfonksiyonunun en karakteristik semptomudur ve en fazla özürüllülüğe neden olan semptomları arasında yer alır (96,105,121). Altın standart olarak kabul edilen "UK Brain Bank" tanı kriterlerine göre PH tanısı için bradikinezi varlığı şarttır (96,116). Hastalığın erken dönemlerinde hareket amplitüdünde azalma yani hipokinezi ön planda iken zamanla bradikinezi ve akinezi tabloya eklenir. Başlangıçta distal grup kaslarda tutulma olur ve bunun sonucu olarak hastalarda mikrografi ve parmak hareketlerinde kısıtlılık görülür. Hastalık ilerledikçe tüm kas grupları etkilenmeye başlar. Düğme ilikleme gibi elin ardı sıra alternan supinasyon- pronasyon hareketini gerektiren kompleks motor işlevler yerine getirilemez (105,116,121). Bradikinezinin manifestasyonları arasında mimik hareketlerinin ortadan kalkması

ve göz kırpmının azalmasıyla yüzün ifadesiz görünüm alması (maske yüz, bradimimi), monoton, alçak sesle, hipofonik konuşma, spontan yutma işlevinin azalmasına bağlı ağızda salya birikimi ve akması (siyalore), yürüme sırasında otomatik kol hareketlerinin azalması veya kaybolması sayılabilir (105,120,121,122).

Rijidite, agonist ve antagonist kasların eş zamanlı olarak kasılmalarına bağlı olarak ortaya çıkan, kas tonusu artışına bağlı o bölgenin pasif hareketi sırasında saptanan direnç olarak tanımlanabilir (120). Rijidite genellikle tremor gibi unilateral başlar, daha sonra karşı tarafa yayılabilir (123). Boyun, omuz, kalça gibi proksimal veya el ve ayak bileği gibi distal yerleşimli olabilir. Karşı ekstremitenin kuvvetle innerve edilmesi esnasında rijidite artar. Hastanın geliş şikayeti rijiditeye bağlı ağrı olabilir. Omuzdaki ağrı nedeniyle hastalara yanlılıkla artrit, bursit ya da rotator cuff yırtığı tanısı konulabilir. Rijidite sıklıkla boyun ve gövdede fleksiyon gibi postural deformitelerle birlikte görülür (120). Yapılan çalışmalarda PH'de rijidite görülme sıklığı %89-99 arasında değişmektedir (123).

Postural instabilite, dik durmamızı ve postürümüzü sürdürürken dengemizi korumamızı, dönüşlerde veya yürüyüş sırasında yön değiştirirken dengemizi kaybetmememizi sağlayan postural reflekslerin kaybına bağlı gelişir. Postural instabilite, PH'nin en az spesifik, en fazla özürülük yaratan ve tedaviye en az yanıt veren kardinal bulgusudur (115,116,121). Postural instabilite 'çekme (pull) testi' ile değerlendirilebilir. Bu testte hastanın omuzlarına uygulanan ani bir çekmeye verdiği postural yanıt değerlendirilmektedir. Normal yanıt hastanın bir veya iki adım geriye gelmesi ve durması şeklindedir. Ayrıca postural refleksleri azalmış bir hasta sandalyeye oturma girişiminde aniden, kontrolsüz bir biçimde sandalyeye çöker. Bu belirtiyeye de 'sitting en bloc' adı verilir. Postural instabilitesi olan hastalarda, özellikle gövdede fleksiyon postürü varlığında, "festinasyon" şeklinde giderek hızlanan bir yürüyüş ortaya çıkar ve hasta adeta düşmemek için ağırlık merkezini yakalamaya çalışır şekilde yürür ve durmakta güçlük çeker (105,120,121).

Tanı

PH tanısı için değişik tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında en sık kullanılan Hughes ve arkadaşlarının 1992 yılında yayınladıkları tanı kriterleridir. Bu kriterlere göre tanı aşağıda belirtilen 3 basamaktan oluşmaktadır (124,125).

1. Basamak

- Bradikinezi ve aşağıdaki kriterlerden en az birinin bulunması

a. Rijidite

b. 4-6 Hz istirahat tremoru

c. Öncelikli olarak görsel vestibüler, serebellar veya proprioseptif işlev bozukluğuna bağlı olmayan postural instabilite

2. Basamak

Diğer parkinsonizm nedenlerinin dışlanması;

- Parkinsonizme yol açabilecek inme, kafa travması, ensefalit, nöroleptik ilaç kullanımı, hidrosefali veya beyin tümörü gibi belli bir neden saptanması

- Okulojirik kriz

- Supranükleer bakış paralizileri

- Serebellar bulgular

- Erken şiddetli otonomik yetmezlik

- Erken şiddetli demans

- Yüksek doz levodopaya kötü yanıt

3. Basamak

- Aşağıdaki destekleyici kriterlerden en az üçü;

a. Tek taraflı başlangıç

b. İstirahat tremoru varlığı

c. İlerleyici hastalık

d. Daha çok başlangıç tarafını etkileyen kalıcı asimetri

e. Levodopaya tam yanıt (%70-100)

f. Levodopanın tetiklediği şiddetli diskineziler

g. Beş yıl veya daha uzun süre levodopaya yanıt

h. Klinik seyrin 10 yıl ya da daha fazla devam etmesi

Parkinson Hastalığının hareket bozukluğu dışındaki belirtileri

İdiyopatik Parkinson Hastalığında motor semptomların dışında semptomatik ortostatik hipotansiyon, impotans, miksiyon-defekasyon problemlerini içeren otonomik disfonksiyon, depresyon, demans, anksiyete, psikoz, uyku bozuklukları gibi motor olmayan belirtiler görülebilir. Bu belirtiler motor semptomlardan önce de gelişebilir (18). Rüyada konuşma, bağırma, atma, sıçrama gibi REM uykusu davranış bozuklukları, anosmi ve konstipasyon hastaların çoğunda motor semptomlar gelişmeden önce görülür (126,127).

Motor olmayan belirtiler dopaminerjik nigrostriyatal sistem dışındaki sinir sistemi yapılarının tutulmasıyla gelişmektedir (126,127). Bu yapılar vagusun dorsal motor çekirdeği, lokus seruleus, beyin sapı rafe çekirdekleri, meynertin bazal çekirdeği, bulbus olfaktoryus, hipotalamus, limbik korteks, neokorteksin motor kontrolle doğrudan ilişkili olmayan bölümleri, omuriliğin intermediyolateral kolonu, substansiya innominata, sempatik gangliyonlar, kardiyak sempatik eferentler ve bağırsak miyenterik plexusunu içermektedir (126,128). Bu patolojik sürecin alt beyin sapından başladığı ve sonrasında sırası ile anterior olfaktör çekirdeklerin, hipotalamus ve talamusun limbik sistemle ilişkili bölümlerinin, limbik sistemin ve neokortikal tutulumun geliştiği düşünülmektedir. Bu patolojik ilerleyiş Braak evrelemesi ile derecelendirilmektedir. Bazı motor olmayan belirtilerin motor semptomlardan yıllar önce gelişmesi Braak evrelemesi ile açıklanabilmektedir (129,130,131).

Hastalığın başlangıcında omuz, sırt, ekstremitelerdeki ağrıları olabilir. PH'de ağrının sıklığı farklı kaynaklarda %40-70 arasında değişmektedir (132). Omuz ağrısı oldukça sık görülmekte olup, ağrıya odaklanıldığı için PH tanısı gecikebilir. Otonomik işlev bozukluklarından konstipasyon erken evrede görülürken, ortostatik hipotansiyon, idrar yapma kusuru motor belirtilerden sonra tabloya eşlik etmektedir (126,127). Olfaktör işlev bozukluğunun sıklıkla motor belirtilerden önce görüldüğü ve tüm Parkinson hastalarının %90'ını etkilediği bildirilmiş, bu nedenle tarama testi olarak kullanılması gündeme gelmiştir (126,133). Özellikle yaşlı hastalarda ve hastalığın ilerleyen yıllarında hastaların bir kısmında Parkinson Hastalığı demansı gelişebilir ki bu oran hastalığın ilerleyen yıllarında %50-80 gibi çok yüksek rakamlara ulaşabilir (126,127). PH'de %60'dan %98'e değişen oranlarda REM

uykusu davranış bozukluğu gibi uyku bozuklukları görülmekte ve bunların %40 kadarı uyku ilaçlarına ihtiyaç duymaktadır (134).

Parkinson Hastalığında Görme Bozukları

Görme bozukluğu PH'da sık görülen semptomlardan birisidir. Yapılan çalışmalarda parkinson hastalarında uzamış görsel uyarılmış potansiyel latansları, azalmış kontrast duyarlılıkları, patern elektoretinogram bozuklukları ve renkli görme patolojileri saptanmış, dopamin agonisti tedavisi ile bu bozuklukların düzeldiği iddia edilmiştir (135,136,137). Bu görme bozukluklarının amakrin retinal hücrelerindeki dopaminerjik denervasyondan kaynaklandığı düşünülmüştür (20,138). PH'ye benzer şekilde AH, spinoserebellar ataxi gibi nörodejeneratif hastalıklarda da retinanın etkilendiği çalışmalarda gösterilmiştir (22,23,24).

İlk olarak 1978'de yapılan bir araştırmada Parkinson hastalarının yaklaşık %60'ının görsel uyarılmış potansiyel P100 dalga latansında gecikme saptanmış (135), bunun sonucunda PH'de görme bozuklukları ile araştırmalar hız kazanmıştır. Postmortem yapılan çalışmalarda da Parkinson hastalarının retinalarının kontrol grubuna oranla daha az dopamin içerdiği gösterilmiştir (21). Araştırmalarda PH'de retina da incelenmiştir. Bu çalışmalarda retina OKT ile incelenmiş, RSLT'nin incelendiği gösterilmiştir (22,23). Yapılan bir çalışmada PH'de özellikle RSLT inferiorunun belirgin olarak incelendiği görülmüştür (22). Hasta sayısı yeterli olmasa da 9 Parkinson hastası, 8 Esansiyel Tremor hastası, 9 kontrol grubu olmak üzere 52 göz üzerinden yapılan başka bir çalışmada da hastaların RSLT'leri incelenmiş, ET ve PH grubunda etkilenen ekstremitenin kontralateralindeki retinanın daha ince olduğu görülmüştür (139).

Parkinson Hastalığı ve Esansiyel Tremor

ET ve PH arasındaki ilişki birçok araştırmada incelenmiştir. ET ile PH arasında ilişki olduğu, ET'nin de PH gibi nörodejeneratif bir hastalık olabileceği, ET'li hastalarda PH gelişme riskinin arttığı düşünülmüştür. Nörodejeneratif hastalık sinsi başlangıçlı, progresif, yaşla görülme sıklığı artan ve tanımlanabilir dış etkenler yerine yapısal süreçlere bağlı olan, anatomik ve fizyolojik olarak bağlantılı nöron sistemlerinin seçici tutulumuyla karakterize bir durum olarak tanımlanabilir.

ET'nin klinik olarak ilerleyici olması, yaş ile semptomların şiddetlenmesi, bazı hastalarda hastalığın yayılım göstererek yürüyüş ataksisinin, istirahat tremorunun gelişmesi ve yapılan fizyolojik, genetik ve görüntüleme ile ilgili çalışmalar ET'nin heterojen ve nörodejeneratif bir hastalık olduğunu göstermektedir. Postmortem 33 ET hastası üzerinden yapılan bir çalışmada hastaların %24,2'sinin beyin sapında nörodejenerasyonu gösteren lewy cisimcikleri görülmüştür. Hastaların %75,8'inde serebellumda purkinje hücre kaybı, AH ve PH'de gözlenebilen purkinje hücre dejenerasyonunu gösteren Torpido hücresi saptanmıştır. Ancak Torpido hücreleri bu hastalıklarda ET'deki kadar yüksek oranda saptanmamıştır (6). ET hastalarının bir kısmında beyin sapında Lewy cisimciği bulunması ET'nin diğer Lewy cisimciği hastalıklarıyla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Bir grup ET hastasında zamanla parkinsonizm ya da PH gelişmektedir (12,13). Bu hastaların beyin sapı Lewy cisimciği patolojisi barındıran hastalar olup olmadığı hakkında yeterli bilgi yoktur. Parkinsonizmi olmayan 10 ET hastası üzerinde yapılmış bir otopsi çalışmasında altı hastada, iki farklı şekilde Lewy cisimciği dağılımı gözlemlenmiş, bu olguların dördünde Lewy cisimcikleri lokus seruleusda, iki hastada ise lokalizasyonun PH'ye benzer bir dağılım gösterdiği belirlenmiştir. Diğer dört vakada hafif serebellar değişiklikler tesbit edilmiştir. Bu çalışmadaki bulgular klinik olarak fark göstermeyen ET hastalarının bir kısmında PH'ye dönüşüm gözlenebileceğini düşündürmüştür (16). Ancak bu bağlantı kanıtlanırsa ET'nin nörodejeneratif bir hastalık olduğu yolundaki artan görüş ETPH (Esansiyel Tremor ve Parkinson Hastalığı) olarak bilinen tablonun aşılmasına da olanak sağlayacaktır. ET varlığı, PH. gelisme riskini 4–5 kat, ileri yasta başlaması durumunda da AH riskini 2 kat arttırmaktadır (14,15).

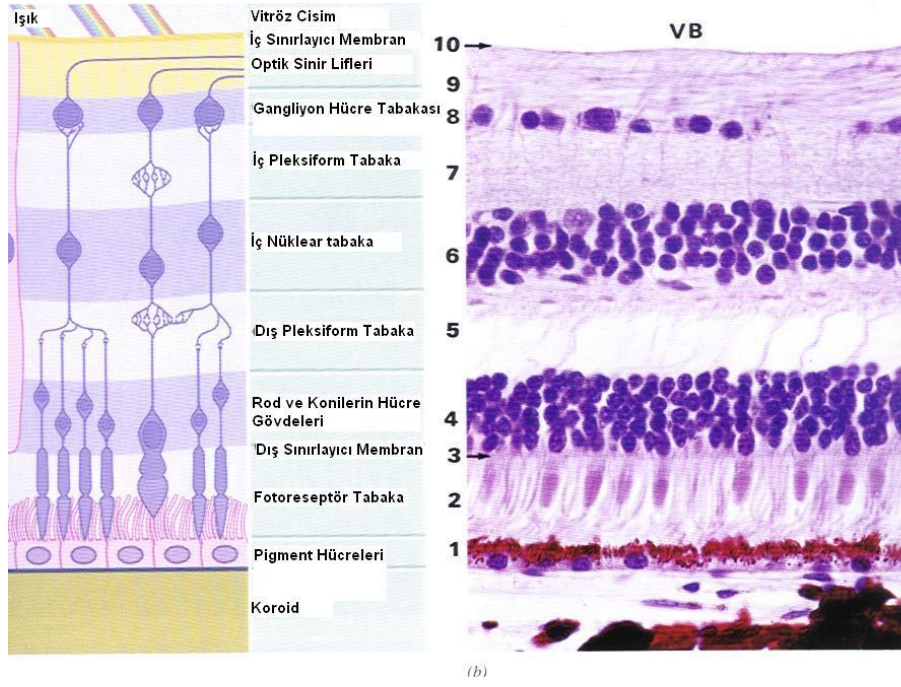
İkizler üzerinde yapılmış bir çalışmada postural ve kinetik tremoru olan ikizlerin %70'inin ya kendisinde ya da kardeşinde PH görülmüştür (140). Yapılan başka bir çalışmada 53 ETPH hastasının PH ile benzerlik gösterecek şekilde, ETPH grubunda erkek sayısının daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada PH başlangıç bulgusu %100 istirahat tremoru olarak belirlenmiş ve esansiyel tremorun daha belirgin olduğu taraf ile parkinsonizmin başladığı taraf birbiri ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir (13). Son dönemde yapılan genetik araştırmalarda LRRK2 ailelerindeki heterojenitenin ET'den PH'ye, hatta parkinson plus tablosuna

değın uzanan, farklı fenotiplerin ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir (12).

Yüz hasta üzerinden yapılan bir araştırmada parkinson hastaları retrospektif olarak incelenmiş, hastaların %3'ünde PH ncesi ET bulunduğu saptanmıştır (141). ET hastaları ile ilgili yapılan bir çalışmada 678 ET hastasının % 6.1 'inde daha sonrasında PH'nin geliştiği görülmüştür (142). Transkranal sonografi çalışmalarında PH ve ET'li hastalarda kontrol gruplarına göre SN'de anlamlı derecede hiperekojenite saptanmıştır. Bu hiperekojenitenin nigral hassasiyetin nörodejenerasyona ilerleyisinin transkranal sonografik isareti olabileceği düşünülmüştür. Yine bu hiperekojenitenin ET hastalarındaki artmış PH gelişme riskini gösterebileceği belirtilmiştir (17).

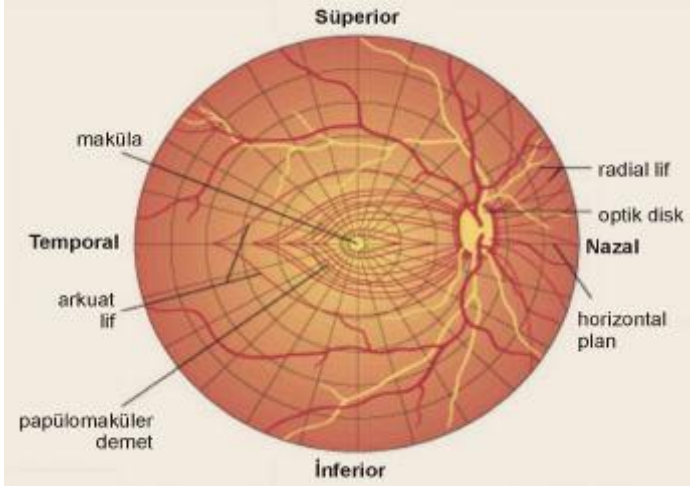
Retina ve Retina Sinir Lifi Tabakası

Retina nöral ektodermden gelişir ve santral sinir sisteminin periferik bir uzantısıdır. Retina, göz küresinin arkasında yer alan yüzey alanı yaklaşık 2500 mm² , kalınlığı 100 – 250 mikron (m) arasında olan bir nöronal membran tabakasıdır. Katmanları dıştan içe doğru; pigment epitelyum tabakası, fotoreseptör tabaka, dış sınırlayıcı membran, dış nükleer tabaka, dış pleksiform tabaka, i nükleer tabaka, iç pleksiform tabaka, gangliyon hücre gövdelerinden oluşan gangliyon hücre tabakası, gangliyon hücre aksonlarından oluşan retinal sinir lifi tabakası (RSLT) ve i sınırlayıcı membran olarak sıralanabilir (143). şekil 1'de retinanın tabakaları gösterilmiştir.



Şekil 1. Retinanın tabakaları

RSLT internal limitan membranının hemen altında yer almaktadır. RSLT yaklaşık 1-1.2 milyon ganglion hücre aksonu, astrositler, retinal damarlar ve müller hücre çıkıntılarında oluşan retinanın en yüzeysel tabakasıdır. Retinal sinir lifleri (RSL) gangliyon hücrelerinin aksonlarıdır. RSL iç retina boyunca seyrederek ve arka kısımda birleşip optik siniri oluştururlar (144). Retinanın üst ve alt yarısındaki RSL horizontal orta hattı geçmezler. Maküladan gelen lifler horizontal yerleşim gösterirler ve optik sinire temporal bölgeden katılan papillomaküler demeti oluştururlar. Optik diskin periferinde kalan lifler ise papilomaküler demet çevresinde ark yaparak diske ulaştıkları için arkuat lifler olarak bilinirler. Diskin nazalından gelen lifler ise yelpaze şeklinde optik diske ulaşırlar (145). Retina sinir liflerinin anatomisi şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Retina sinir lifi tabakası anatomisi (145)

Sinir lifleri gözü skleral kanaldan terk ederler. Genellikle vertikal ekseninde oval olup çapı ortalama 1.75 mm dir, ancak optik disk çapı ile değişir. Skleral kanal, içinde 200-400 delik olan bir seri bağ dokusu katmanı ile kaplıdır ve bu deliklerden RSL'nin demetleri geçer. Geniş deliklerden glokomatöz hasara en duyarlı olan geniş sinir lifleri geçmekte ve ileri derecede hasar olduğunda bu delikler yarık şeklinde görülmektedir (146). Optik sinir başı , ortasında, nöral disk dokusu ile doldurulmayan soluk çukurluk alanının büyüklüğü de optik disk büyüklüğü ile paralel bir değişim gösterir. Çukur kısmın dışında kalan bölge ise nöroretinal rim olup, rim alanı disk çapından bağımsız olarak tüm normal gözlerde sabittir. Bu nedenle geniş fizyolojik çukurluk, skleral kanal büyüklüğü ile içinden geçen sinir lifi sayısı arasındaki uyumsuzluğun bir sonucudur. Bu çukurluğun çapı, genellikle çukur çapının disk çapına oranı şeklinde belirtilir ve normal olarak 0.3 veya daha küçük olup, normal insanların sadece %2 sinde 0.7'nin üzerindedir. Bu oranın artması glokomatöz hasarın göstergesidir. Retinanın değişik bölgelerinden gelen aksonların disk içindeki lokalizasyonu da farklılık gösterir. Periferik retinadan gelen uzun aksonlar disk rimine yakın ve derin olarak seyrederken, peripapiller kısa aksonlar diskin santrale yakın ve yüzeysel olarak uzanır (147).

Peripapiller bölgede RSLT kalınlığı "çift hörgüç" paterni gösterir. Hörgücü, kalın inferior ve süperior kadrantlar, aradaki çukurlukları ise ince nazal ve temporal kadrantlar oluşturmaktadır. RSLT kalınlığının, optik diskten uzaklaştıkça incelendiği, süperior ve inferior bölgelerde en kalın, temporal ve nazal bölgelerde ise en ince

olduğu, foveada ise gangliyon hücreleri, RSLT ve iç pleksiform tabakanın bulunmadığı gösterilmiştir (148).

Retina Dopamin ilişkisi

Nöral retina; fotoreseptör hücrelerini, horizontal hücrelerini, bipolar hücrelerini, amakrin hücrelerini, interpleksiform hücrelerini, gangliyon hücrelerini içermektedir. Dopamin, amakrin ve interpleksiform retinal hücrelerde bulunur ve retinanın major mediatör nörotransmittörüdür (149). İnterpleksiform hücreler dopamin veya GABA içerirler ve amakrin hücrelerden bipolar ve diğer amakrin hücrelere enformasyon transferi sağlarlar (150). Amakrin hücreler bipolar hücrelerden ganglion hücrelerine ışık sinyallerinin transferini modüle eden internöronlardır. Farklı tipte amakrin hücrelerinden olan dopaminerjik amakrin hücreleri dopamin içermektedirler.

Horizontal hücrelerle de ilgili yapılan çalışmalarda, horizontal hücrelerin birbirlerine gap junctionlar aracılığı ile yaygın şekilde bağlanmış olduğu, bu bağlanma gücünün dopamin ile modüle edildiği düşünülmektedir. Dopamin, horizontal hücrelerdeki D1 reseptörüne bağlanmakta ve cAMP bağımlı bir protein kinaz aracılığı ile gap junction kanallarının açık kalma süresini azaltmaktadır (151). Retinada dopamin sentez ve yıkımı ile ilgili enzimler de bulunmakta ve yapılan çalışmalar retinada bulunan dopamin reseptörlerinin beyinde bulunanlar ile aynı olduklarını göstermektedir (19).

Retina Sinir Lifi Tabakası Görüntüleme Yöntemleri

Günümüzde RSLT'yi oluşturan akson miktarı hakkında dolaylı bilgi veren yöntemler kullanılmaktadır. Red-free oftalmoskopi ile göz dibi muayenesinde 78 dioptri ya da 90 dioptri lens yardımı ile slit ışığı kullanılarak sinir lifi tabakasının görüntülenmesi mümkün olabilmekte ve yeşil filtre kullanıldığında bu tabakanın görüntülenmesi kolaylaşmaktadır. Fundus fotoğrafisi, Heidelberg Retina Tomografisi de RSLT ölçümü için kullanılan diğer yöntemlerdendir.

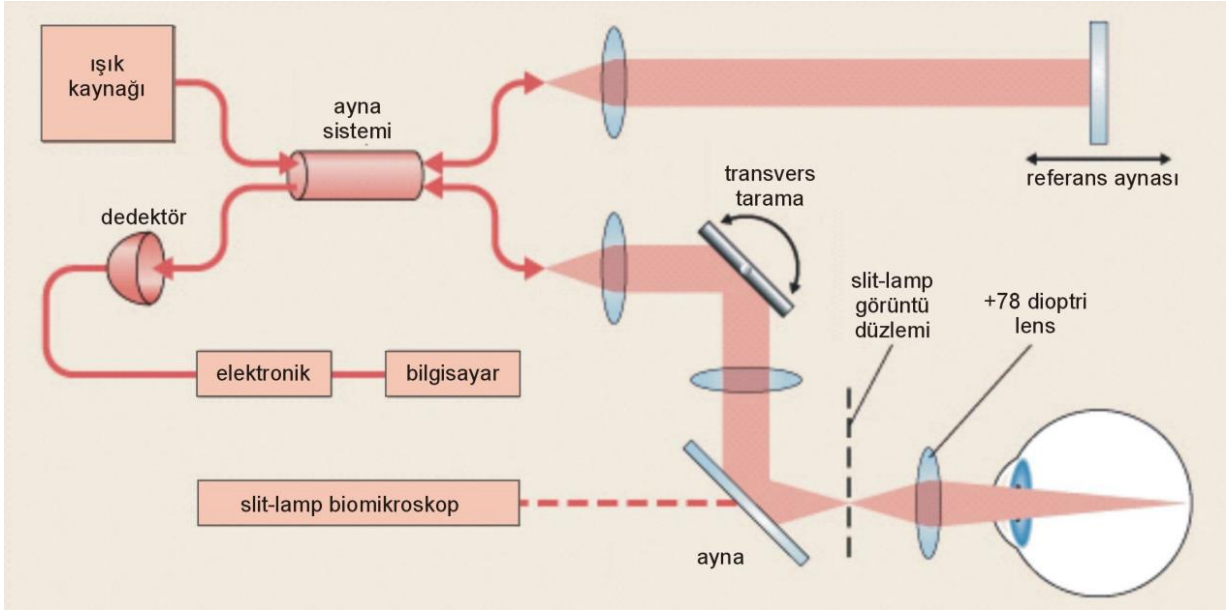
Son yıllarda geliştirilen iki yeni RSLT görüntüleme yöntemiyle, RSLT kalınlığı ve hacminin kantitatif olarak ölçülmesi, erken RSLT defektlerinin tespiti ve takibi mümkün olmaktadır. Bunlar Tarayıcı Lazer Polarimetre (Sinir lifi analizatörü)

ve Optik Koherans Tomografi (OKT)'dir (152). Yeni bir yöntem olan OKT'nin ilk klinikte kullanımı glokom, diyabetik retinopati ve makula dejenerasyonu gibi temel oftalmolojik hastalıklarda olmuştur. Son yıllarda yapılan bazı araştırmalarda Parkinson Hastalarında RSLT kalınlığı OKT ile ölçülmüştür. RSLT kalınlığının Parkinson Hastalarında incelendiği saptanmış, OKT'nin PH'nin tanısında kullanılabilecek parametrelerden biri olabileceği düşünülmüştür (20,21,22,23).

Optik Kohorens Tomografi ve RSLT Ölçümü

OKT, dokuların kesitsel görüntülenmesinde yüksek çözünürlük sağlayan, noninvaziv ve non-kontakt bir yöntemdir. OKT B Ultrason analog metodudur. B ultrason ses kullanırken, OKT ışık kullanmaktadır. Yansıyan ışığın zaman zaman içindeki gecikmeleri "Michelson interferometre" ile ölçülmektedir (153). OKT'de dokular arasındaki optik yansıma farklılıklarına bağlı 1 - 10 (μm) netliğinde görüntü elde edilebilmekte, bu da ultrasonlara oranla 100 kat daha yüksek kalitede görüntülemeye olanak sağlamaktadır. Submikron kalınlığındaki yapılar OKT ile saniyede 1.000.000 ölçüm yapabilecek hızda görüntülenmiş, 2 milimetre doku derinliğine kadar inilebilmiştir. Tüm bu bilgiler ışığında OKT süperfisiyal dokuların mikroskopik çözünürlükteki Bilgisayarlı tomografisi ya da Manyetik Rezonansı olarak kabul edilmektedir. OKT'de göz dokularında aksiyel çözünürlük ilk ticari formlar olan OKT-1 ve OKT-2 de 12-15 μm iken OKT -3'te 8-10 μm olmuştur.

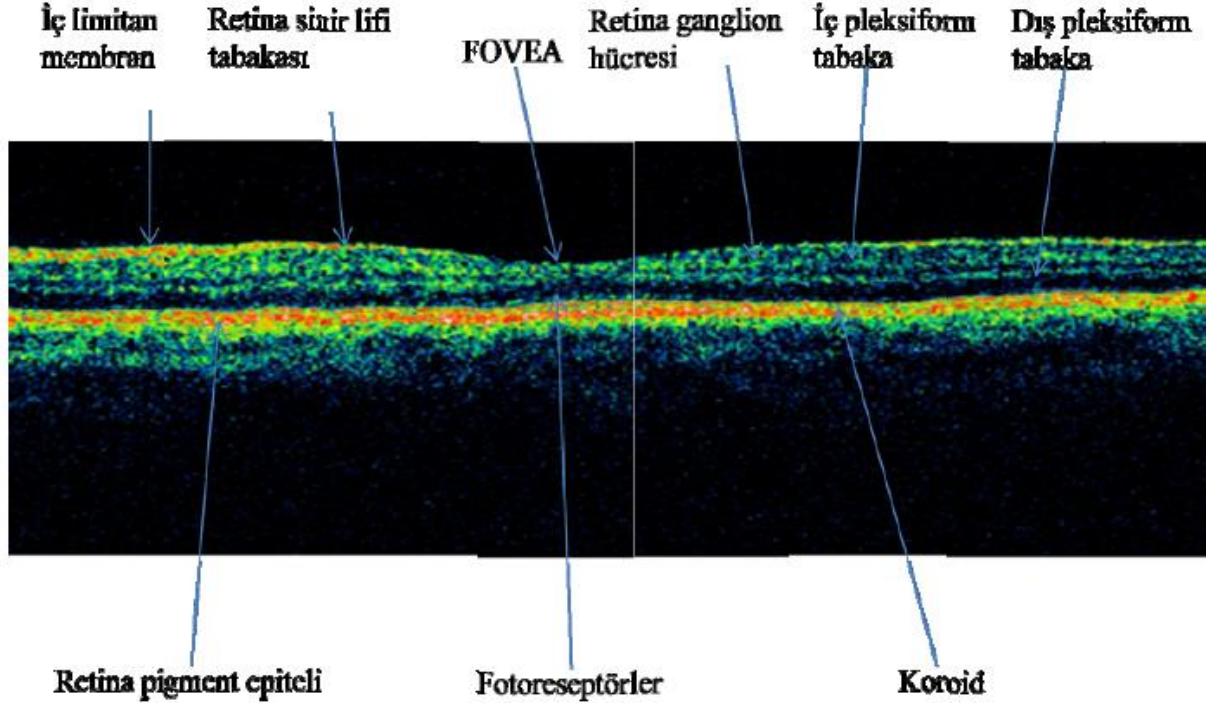
Işık kaynağı olarak diod lazer kullanılmaktadır. Diod lazer 200 mikrowatt ışık salınımı yapabilme ve 830 nm dalga boyunda yüksek aydınlatma özelliğindedir. Fakat ışık sesten çok daha hızlı seyrettiği için optik yansımaları direkt ölçmek olası değildir. Bu nedenle dokulardan yansıyan ışığın referans aynadan yansıyan ışıkla zamansal farkını ölçen, düşük eş evreli (koheranslı) interferometre olarak bilinen aygıt ile geriye yansıyan ışık dalga derinlik çözünürlüğü ölçülür. Interferometre giden ışığın ikiye ayrılmasını ve dönen ışıkların birleşmesini sağlar. Gönderilen ışınlar ikiye ayrılır. Işınların biri referans aynasına, diğeri ise oküler yapılara gider. Oküler yapılardan yansıyan ışık ile referans ışık arasındaki zamansal fark ölçülür. Böylelikle OKT, gönderilen ışığın geçtiği ve yansıdığı dokuların optik yansıma özelliklerinden dokunun kesit imajını ortaya çıkarır (154). OKT'nin çalışma prensibi şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3. OKT'nin çalışma prensibi (155)

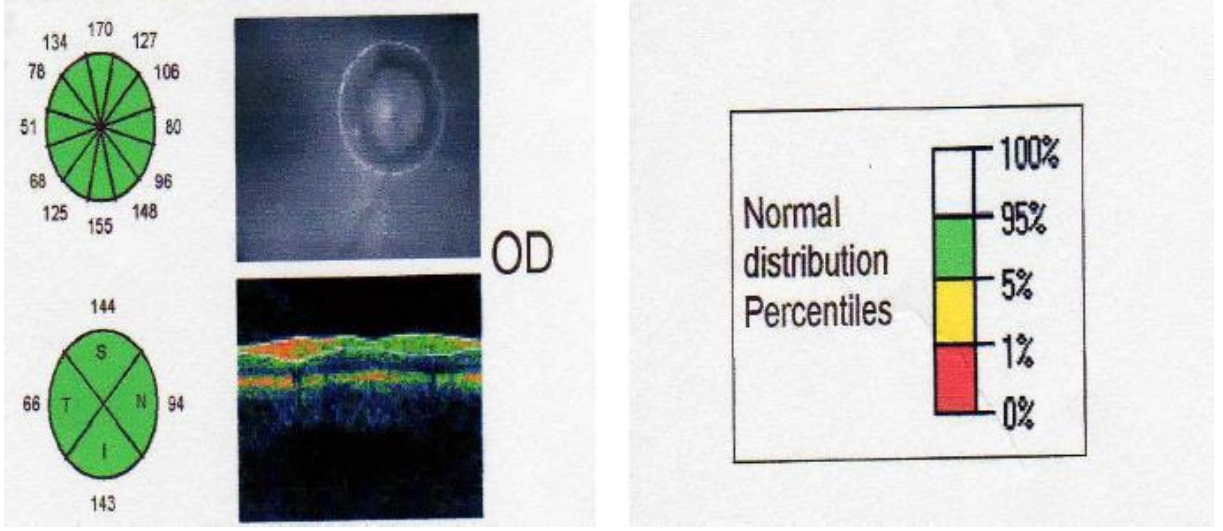
Retinanın herhangi bir bölgesindeki toplam retina veya sadece RSLT kalınlığının hassas bir şekilde ölçülmesi mümkündür. Bir bilgisayar algoritmi RSLT'ye denk gelen sinyalleri ayırt ederek sınırlarını çizer ve ortalama RSLT kalınlığını 90° ve 30° lik kadranslar olarak ölçer. OKT'deki normal RSLT kalınlık paterni, optik sinir başının kalın RSLT kısımlarının superior ve inferior kadranslara denk gelmesi nedeni ile tipik olarak "çift hörgüç" görünümündedir (147,148).

Sağlıklı bir makula OKT ile incelendiğinde foveanın çukurluğu fark edilmektedir. Yüksek yansıtıcılık özelliğine sahip RSLT kırmızı renkte görülürken, daha düşük yansıtıcı özelliğe sahip retinanın orta tabakaları sarı ve yeşil renkte görülmektedir. Fotoreseptör tabakası da retinanın orta tabakalarının arkasında bulunmakta ve koyu renkte izlenmektedir. RSLT'e benzer şekilde yüksek yansıtıcılık özelliği bulunan retina pigmenti ve koryokapillaris kırmızı renkte görülmektedir (156). OKT'de renkli skala şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 4. OKT'de renkli skala

Retinal sinir lifi tabakasının OKT ölçümüyle superior, inferior, nazal ve temporal kadrantların ayrı ayrı kalınlıkları, tüm optik diskin ortalama kalınlığı kantitatif olarak saptanır . Elde edilen veriler grafiksel olarak numerik formatta sunulur. Sonuçlar cihazın veri tabanında bulunan normal değerler ya da sağlıklı popülasyondaki kalınlık varyasyonunu içeren normatif veritabanıyla kıyaslanır ve hastanın yaşına göre normalden ne kadar sapma gösterdiğini renk kodlu grafikler vasıtasıyla sunulur (144). Beyaz ve yeşil bantlar normal, sarı sınırdaki değerleri, kırmızı ise anormal değerleri gösterir. Sağlıklı popülasyonun %5'i beyaz, %90'ı yeşil, %4'ü sarı ve %1'i ise kırmızı bantta yer alır (154,157). Şekil 5'de OKT ile ölçülen RSLT kadrantları ve kalınlık ölçümlerinin dağılım yüzdeleri gösterilmiştir.



Şekil 5. OKT ile ölçülen RSLT kadrantları ve kalınlık ölçümlerinin dağılım yüzdeleri

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamıza Eylül 2013 – Mayıs 2014 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalına başvuran WHIGET tanı kriterlerine göre ET tanısı alan 41 – 82 yaş arası 30 hasta, Beyin Bankası tanı kriterlerine göre PH tanısı alan 41 – 79 yaş arası 30 Parkinson hastası ve 41 – 81 yaş arası 30 kontrol olgusu alınmıştır. Çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınmış, çalışmaya alınacak katılımcılar için araştırmamızın amaç ve içeriğini belirten aydınlatılmış onam formu düzenlenmiş, yazılı onam veren bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Etik kurul onayı Ek 1’de, onam formu Ek 2’de gösterilmiştir. Ayrıca çalışma Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri fonu tarafından desteklenmiştir. (BAP-TF DTB (HF) 2014-1TU protokol numaralı proje)

PH ve ET grubuna nörodejeneratif hastalığı, diyabeti, tiroit hastalığı, vaskülit, geçirilmiş ensefalit, menenjit öyküsü, retina dekolmanı, glokomu olmayan; parkinsonizme ya da sinir sistemi etkilenmesine neden olan toksik maddeye maruz kalma öyküsü, kafa travma öyküsü olmayan tanı kriterlerine uygun hastalar alınmıştır. Kontrol grubuna nöroloji polikliniğine başvuran PH, ET, AH, başka bir nörodejeneratif hastalığı, diyabeti, vaskülit, retina dekolmanı, glokomu olmayan bireyler dahil edilmiştir. Kontrol grubu sorgulama formu Ek-3’de gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan tüm bireylere ailede ET, PH, ETPH varlığı, ek hastalığı, ilaç kullanımı, sigara ve alkol kullanımı ile ilgili sorular sorulmuş, bilgiler veri tabanına kaydedilmiştir. ET olgularında ek olarak tremorun süresi, başladığı vücut bölgesi, hastalığın seyri, tremor nedeniyle işlevsel kayıp olup olmadığı ile ilgili sorular sorulmuş; ET hastalarının ayrıntılı nörolojik muayenesi yapılarak postural, kinetik, istirahat tremorunun varlığı ve şiddeti değerlendirilmiştir. ET hastaları için oluşturulan form Ek 4’de gösterilmektedir. PH grubunda ise ek olarak hastalığın kaç yıldır olduğu, tremorun başladığı vücut bölgesi veri tabanına kaydedilmiştir. PH grubunun ayrıntılı nörolojik muayenesi yapılmıştır. Hastaların Parkinson evreleri Hoehn-Yahr Skalasına göre evrelenmiş, hastalara Birleşik Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği (BPHDÖ) uygulanmıştır. BPHDÖ dört kısımdan oluşmaktadır. Birinci kısımda mental fonksiyonlar, davranış ve duygulanım, ikinci

kısımda günlük yaşam, üçüncü kısımda motor, dördüncü kısımda tedavi komplikasyonları değerlendirilmektedir. PH hastaları için oluşturulan form Ek 5’de , Hoehn-Yahr Skalası Ek 6’de ve BPHDÖ Ek 7’de gösterilmiştir. Katılımcıların göz polikliniğinde muayeneleri yapılmış, çalışmaya dahil edilen bireylere OKT uygulanmıştır. Her iki gözde OKT’de retina sinir lifi tabakası süperior, inferior, nazal, temporal kadrantları, makula ölçümleri (macula central subfield thickness, cube average thickness), fovea ölçümü incelenmiştir. Zeiss marka Cirrus 4000 model Optik Kohorens Tomografi cihazı kullanılmıştır. Bireylere uygulanan retina ve makula ile ilgili OKT’nin sonuç örneği Ek 8 ve Ek 9’de gösterilmiştir.

İstatiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, min-mak, oran ve frekans değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov testi ile kontrol edildi. Niceliksel verilerin analizinde ANOVA(Tuket test), Kursokal-wallis ve mann-whitney u test kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 21.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza 30 ET hastası, 30 Parkinson hastası, 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 90 birey dahil edilmiştir. ET hastalarının yaş ortalaması $61,1 \pm 11,3$, PH hastalarının yaş ortalaması $62,0 \pm 10,4$, kontrol grubunun yaş ortalaması $60,5 \pm 11,9$ olarak saptandı. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.874$). ET hastalarının 12'si kadın (%40), 18'i erkek (%60), Parkinson hastalarının 8'i kadın (%38,2), 22'si (%61,8) erkek, kontrol grubunun 19'u kadın (%42,3), 11'i erkek (%57,7) olarak saptandı. Parkinson grubunda cinsiyet dağılımı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak farklıydı. Esansiyel tremor grubunda hastaların cinsiyet dağılımı kontrol ve parkinson grubundan anlamlı ($p>0.05$) olarak farklı değildi. ET, PH ve kontrol gruplarının demografik veriler açısından karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Demografik veriler ve sonuçlarının karşılaştırılması

Tanı		Parkinson Hastalığı	Esansiyel Tremor	Kontrol Grubu	p
Yaş	Ort.±s.s.	62,0 ± 10,4	61,1 ± 11,3	60,5 ± 11,9	0,874
	Med(Min-Mak)	64 (41 - 79)	62 (41 - 82)	62 (41 - 81)	
Cinsiyet	Erkek n (%)	22 (73,3%)	18 (60,0%)	11 (36,7%)	0,015
	Kadın n (%)	8 (26,7%)	12 (40,0%)	19 (63,3%)	

ANOVA / Mann-whitney u test / Ki-kare test

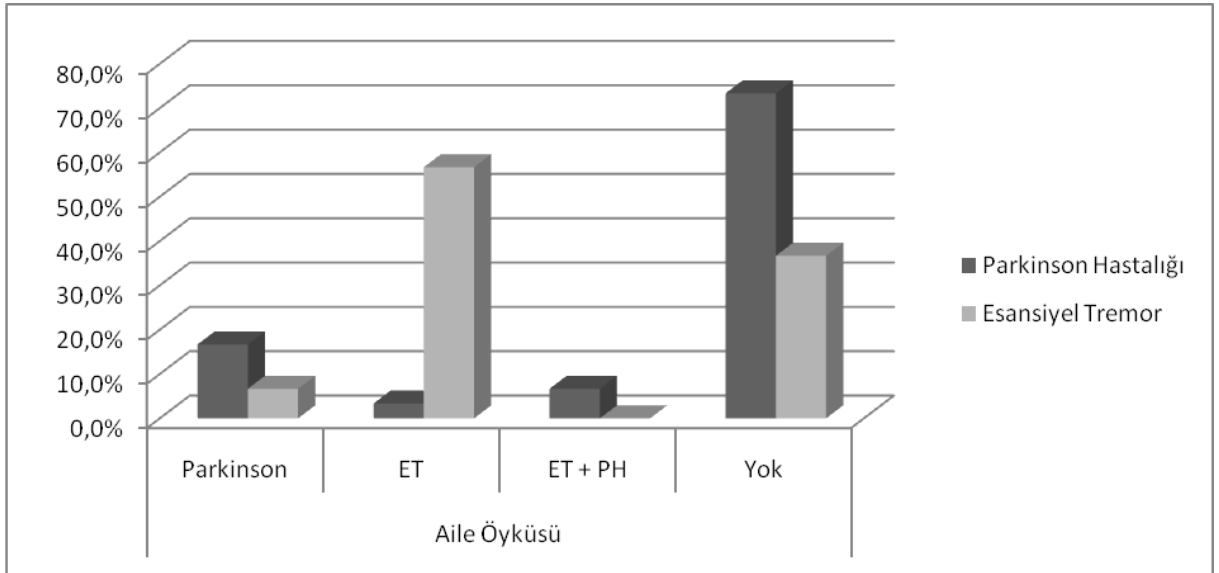
PH ve ET grubu aile öyküsü (birinci veya ikinci dereceden aile bireyi) ile ilgili veriler Tablo 2'de ve Grafik 1'de gösterilmektedir. PH grubunun %16,7'sinde PH, %3,3'ünde ET, %6.7'sinde ETPH pozitif aile öyküsü saptanırken, ET grubunun %56.7'sinde ET, %6.7 PH pozitif aile öyküsü saptandı. Kontrol grubunun ailelerinde PH, ET, ETPH mevcut değildi. ET grubunda aile öyküsü oranı PH grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.004$).

Tablo 2. PH ve ET’de Aile öyküsünün karşılaştırılması

	Parkinson H.		Esansiyel Tremor		P	
	n	%	n	%		
PH	5	16,7%	2	6,7%	0,004	
Aile Öyküsü	ET	1	3,3%	17		56,7%
	ETPH	2	6,7%	0		0,0%
	Yok	22	73,3%	11		36,7%

Ki-kare test

Grafik 1. PH ve ET’de Aile öyküsü



PH grubunda 25 hastanın hepsinde tremorun asimetrik başladığı belirlendi. ET grubunda ise 29 hastanın 17’sinde (%58.6) tremorun asimetrik başladığı belirlendi. PH grubunda 5 hasta, ET grubunda ise 1 hasta hangi ekstremitede başladığını net olarak hatırlamaması üzerine çıkarıldı (Tablo 3).

Tablo 3. ET ve PH'de tremorun başladığı yer

Tremorun başladığı yer	PH	ET
Sağ	14 (%56)	11 (%37.9)
Sol	11 (%44)	6 (%20.7)
Bilateral	0	12 (%41.4)
Toplam	25	29

Parkinson hasta grubunda Hoehn-Yahr 'ın yaş ve hastalık süresi ile korelasyonu tablo 4'de gösterilmiştir. Hastalık süresi ile hastanın Hoehn-Yahr evresi arasında anlamlı olarak pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0.019$). Yaş ile Hoehn-Yahr arasında ise anlamlı bir korelasyon yoktu ($p>0.05$). BPHDÖ skorlarının yaş ve hastalık süresi ile korelasyonu Tablo 4'de gösterilmiştir. Yaş ile ilgili bir korelasyon saptanmazken, hastalık süresi ile BPHDÖ mental, günlük ve tedavi ile ilgili skorları arasında anlamlı olarak pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0.019$, $p=0.002$, $p=0.002$).

Tablo 4. Hoehn Yahr ve BPHDÖ ile yaş, hastalık süresinin korelasyonu

		Hoehnyahr	BPHDÖ Mental	BPHDÖ Günlük	BPHDÖ Motor	BPHDÖ Tedavi
Yaş	R	0,120	-0,020	0,037	0,099	-0,011
	P	0,529	0,919	0,845	0,604	0,952
Hastalık Süresi (yıl)	R	0,425	0,426	0,534	0,358	0,537
	P	0,019	0,019	0,002	0,052	0,002

Spearman korelasyon

PH'de aile öyküsü olan ve olmayan grupta Hoehnyahr değeri, BPHDÖ mental, BPHDÖ günlük, BPHDÖ motor, BPHDÖ tedavi skorları arasında anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (tablo 5).

Tablo 5. Hoehn Yahr ve BPHDÖ'nün aile öyküsü ile ilişkisi

	Aile Öyküsü-Yok		Aile Öyküsü-Var		p
	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	
Hoehnyahr	1,9 ± 0,8	2 (1 - 3)	2,2 ± 1,0	2 (1 - 4)	0,504
BPHDÖ Mental	4,5 ± 2,3	4 (2 - 8)	4,6 ± 2,4	5 (0 - 9)	0,836
BPHDÖ Günlük	15,4 ± 7,9	16 (6 - 27)	15,7 ± 11,2	17 (0 - 39)	0,836
BPHDÖ Motor	19,1 ± 10,9	20 (7 - 32)	20,7 ± 11,0	20 (5 - 43)	0,765
BPHDÖ tedavi	1,1 ± 3,2	0 (0 - 9)	3,3 ± 4,6	0 (0 - 13)	0,185

Mann-whitney u test

ET grubunda yaşın postural ve kinetik tremor şiddet ortalamaları ile korelasyonu Tablo 6'de gösterilmektedir. Ayrıca bu tabloda postural ve kinetik tremorun hangi ekstremitede şiddeti daha yüksek (sağ-sol tremor maksimum değeri) ise bu değerlerin yaş ve hastalık süresi ile korelasyonu da gösterilmiştir. Postural tremor şiddet ortalaması ile yaş arasında korelasyon saptanmamış olup, hem kinetik tremor şiddet ortalaması hem de kinetik tremor maksimum değeri ile yaş arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0.020$, $p=0.014$). Ayrıca hastalık süresi ile kinetik tremor şiddet ortalaması, maksimum kinetik tremor şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0.007$, $p=0.015$).

Tablo 6. Postural ve Kinetik Tremor şiddetinin yaş ve hastalık süresi ile korelasyonu

		Sağ-Sol Postural Tremor Ortalaması	Sağ-Sol Postural Tremor Maksimum değeri
Yaş	R	0,043	0,133
	P	0,822	0,482
Hastalık Süresi (yıl)	R	0,308	0,278
	P	0,098	0,137
<hr/>			
		Sağ-Sol Kinetik Tremor Ortalaması	Sağ-Sol Kinetik Tremor Maksimum değeri
Yaş	R	0,422	0,444
	P	0,020	0,014
Hastalık Süresi (yıl)	R	0,484	0,440
	P	0,007	0,015

Spearman korelasyon

ET'de aile öyküsü olan ve olmayan grupta postural şiddet ortalaması, kinetik tremor şiddet ortalaması, postural tremor maksimum değeri, kinetik tremor maksimum değeri arasında anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Postural ve Kinetik Tremor şiddetinin Aile öyküsü ile ilişkisi

	Aile Öyküsü-Yok		Aile Öyküsü-Var		P
	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	
Sağ-Sol Postural Tremor Şiddet Ortalaması	2,2 ± 0,6	2 1 - 3	2,0 ± 0,5	2 1 - 3	0,611
Sağ-Sol Postural Tremor Maksimum değeri	2,2 ± 0,6	2 1 - 3	2,4 ± 0,5	2 2 - 3	0,550
Sağ-Sol Kinetik Tremor Şiddet Ortalaması	2,4 ± 0,9	3 1 - 4	2,4 ± 0,6	3 2 - 4	0,933
Sağ-Sol Kinetik Tremor Maksimum değeri	2,5 ± 0,9	3 1 - 4	2,9 ± 0,8	3 2 - 4	0,246

Mann-whitney u test

PH, ET, kontrol grubunda sağ ve sol göz ortalamaları alınarak RSLT superior, inferior, nasal, temporal, ortalama, makula (macula subfield thickness, cube average thickness), fovea ölçümleri “ μm ” (mikron) olarak tablo 8 ve 9'de gösterilmektedir. PH ve ET grubunda RSLT değerleri kontrol grubuna göre daha düşük olarak görülmekle birlikte istatistiksel olarak RSLT superior, RSLT inferior, RSLT temporal değerleri anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). İstatistiksel olarak ise ET ve PH grubunda RSLT ortalama değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.018$). PH ve ET grubunda ise RSLT superior, inferior, nasal, temporal, ortalama değeri farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). Ayrıca ET grubunda RSLT nasal değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.028$). PH grubunda ise RSLT nasal değeri kontrol ve ET grubundan anlamlı

olarak farklı değildi ($p > 0.05$). RSLT ortalama değerleri grafik 2'de gösterilmektedir. Parkinson grubunda makula central subfield thickness değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Esansiyel tremor grubunda hastaların makula central subfield thickness değeri kontrol ve parkinson grubundan anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklı değildi.

Tablo 8. PH, ET ve Kontrol grubunda RSLT değerlerinin karşılaştırılması

Tanı		Parkinson Hastalığı	Esansiyel Tremor	Kontrol Grubu	P
RSLT Superior (μm)	Ort. \pm s.s.	103,5 \pm 18,6	104,4 \pm 17,9	111,1 \pm 14,0	0,173
	Med(Min -Mak)	104 (55,5 - 131)	107(44,5 - 134)	115 (66 - 133)	
RSLT İinferior (μm)	Ort. \pm s.s.	112,2 \pm 20,6	110,4 \pm 19,9	120,9 \pm 16,4	0,080
	Med(Min -Mak)	120(63 - 150)	114(59,5 - 140)	120 (88 - 148)	
RSLT Nasal (μm)	Ort. \pm s.s.	67,7 \pm 8,8	66,5 \pm 12,0	73,3 \pm 9,9	0,028
	Med(Min -Mak)	69 (50,5 - 88)	66 (43,5 - 104,5)	76 (55 - 90,5)	
RSLT Temporal (μm)	Ort. \pm s.s.	60,1 \pm 13,0	61,1 \pm 10,4	64,5 \pm 9,9	0,280
	Med(Min -Mak)	59 (31,5 - 85)	62 (45 - 86)	65 (48 - 93)	
RSLT Ortalama (μm)	Ort. \pm s.s.	86,2 \pm 10,5	85,6 \pm 11,4	92,5 \pm 8,0	0,018
	Med(Min -Mak)	86 (67,5 - 112)	88 (49 - 99)	93 (78 - 112)	

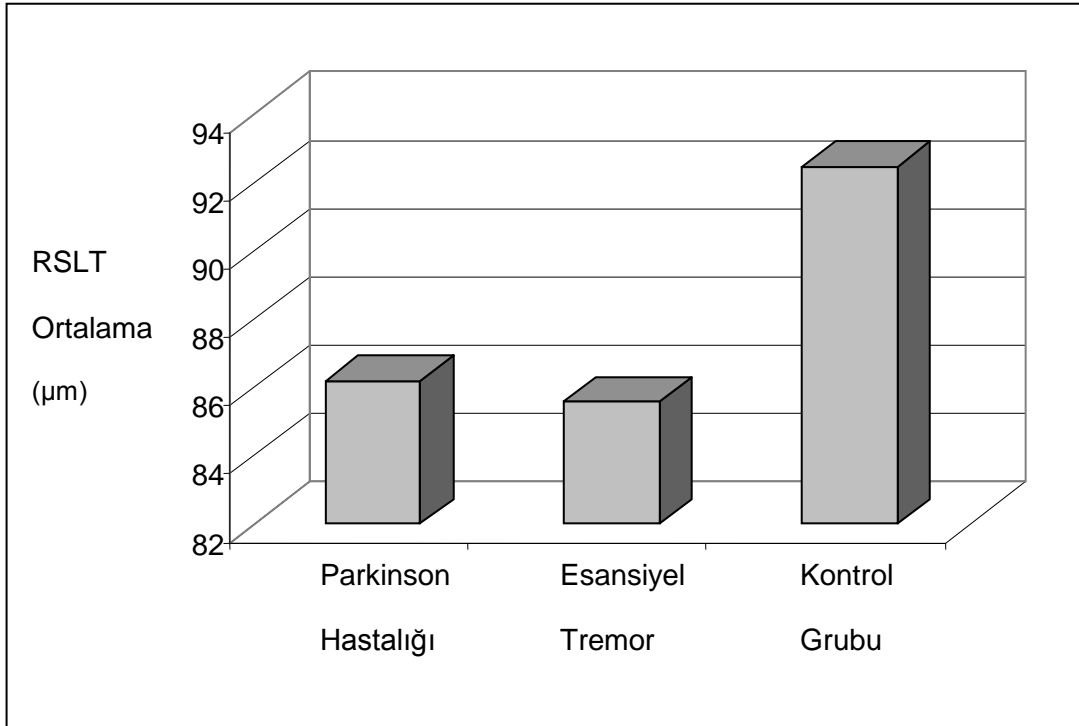
ANOVA (Tukey test)

Tablo 9. PH,ET ve Kontrol grubunda makula ve fovea değerlerinin karşılaştırılması

		Parkinson Hastalığı	Esansiyel Tremor	Kontrol	p
Makula Central Subfield Thickness(μm)	Ort. \pm s.s.	259,1 \pm 40,0	246,8 \pm 37,7	232 \pm 34,1	
	Median	260	242	236	0,004
	min-mak	(142,5 - 339,5)	(142,5 - 318,0)	(143,0 - 305,5)	
Makula Cube Avarage (μm)	Ort. \pm s.s.	272,3 \pm 16,4	270,0 \pm 17,6	277,7 \pm 18,2	
	Median	271	270	279	0,391
	min-mak	(237,5 - 305,0)	(199,5 - 301,0)	(243,5 - 310,5)	
Fovea (μm)	Ort. \pm s.s.	262,7 \pm 12,1	266,6 \pm 19,7	263,2 \pm 16,3	
	Median	261	264	258	0,12
	min-mak	(233,0 - 289,8)	(198,2 - 309,1)	(244,7 - 314,7)	

Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

Grafik 2. Gruplar arasında RSLT ortalama değerleri



Parkinson grubunda RSLT superior, inferior, nasal, temporal, ortalama değerleri ile Hoehn Yahr evresinin korelasyonu Tablo 10'da yapılmış, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$). Tablo 10'da ayrıca RSLT superior, inferior, nasal, temporal, ortalama değerlerinin BPHDÖ skorları ile korelasyonu yapılmış, anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 10. PH'de RSLT değerlerinin (μ m) Hoehn Yahr ve BPHDÖ skorları ile korelasyonu

		RSLT Superior ort.	RSLT İnferior ort.	RSLT Nasal ort.	RSLT Temporal ort.	RSLT Ortalama ort.
Hoehn Yahr	R	-0,125	-0,227	-0,222	-0,162	-0,143
	P	0,510	0,227	0,239	0,392	0,450
BPHDÖ Mental	R	0,117	-0,020	-0,186	-0,095	0,078
	P	0,537	0,918	0,325	0,618	0,683
BPHDÖ Günlük	R	-0,064	-0,131	-0,222	-0,059	-0,067
	P	0,737	0,490	0,238	0,756	0,726
BPHDÖ Motor	R	-0,248	-0,365	-0,186	-0,136	-0,260
	P	0,187	0,047	0,325	0,472	0,165
BPHDÖ Tedavi	R	0,072	-0,021	0,086	0,100	0,100
	P	0,705	0,913	0,651	0,598	0,599

ET grubunda postural tremor şiddet ortalaması ile RSLT superior, inferior, nasal, temporal, ortalama değerleri arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p>0.05$, Tablo 11).

ET grubunda postural tremor maksimum değeri ile RSLT superior, inferior, nasal, temporal, ortalama değerleri arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p>0.05$, Tablo 11).

ET grubunda kinetik tremor şiddet ortalaması ile RSLT superior, inferior, nasal, temporal, ortalama değerleri arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p>0.05$, Tablo 11).

ET grubunda kinetik tremor maksimum değeri ile RSLT superior, inferior, nasal, temporal, ortalama değerleri arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p>0.05$, Tablo 11).

Tablo 11. ET'de RSLT değerlerinin (μm) Postural ve Kinetik Tremor şiddeti ile korelasyonu

		RSLT Superior ort.	RSLT İnferior ort.	RSLT Nasal ort.	RSLT Temporal ort.	RSLT Ortalama
Sağ-Sol Postural Tremor Şiddet Ortalaması	R	0,122	-0,045	0,105	0,183	0,068
	P	0,519	0,814	0,582	0,333	0,723
Sağ-Sol Postural Tremor Maksimum Değeri	R	0,124	-0,149	0,179	0,145	0,005
	P	0,514	0,431	0,343	0,444	0,978
Sağ-Sol Kinetik Tremor Şiddet Ortalaması	R	-0,025	-0,082	0,144	0,146	-0,021
	P	0,897	0,667	0,447	0,441	0,914
Sağ-Sol Kinetik Tremor Maksimum Değeri	R	0,021	-0,173	0,198	0,129	-0,053
	P	0,911	0,361	0,295	0,497	0,781

TARTIŞMA

Yapılan çalışmaların sonucunda ET'nin PH ile benzer yönlerinin olduğu, ET'nin PH gibi nörodejeneratif bir hastalık olabileceği, ET'li hastalarda PH gelişme riskinin arttığı düşünölmüştür. ET'nin klinik olarak ilerleyici olması, bazı hastalarda hastalığın yayılım göstererek yürüyüş ataksisinin, istirahat tremorunun gelişmesi ve yapılan fizyoloji, genetik ve görüntöleme ile ilgili araştırmalar ET'nin heterojen ve nörodejeneratif bir hastalık olabileceği yönündedir. ET hastalarının bir kısmında beyin sapında Lewy cisimciği bulunması ET'nin diğer Lewy cisimciği hastalıklarıyla ilişkili olabileceğini düşöndürmüştür (12,13). Parkinsonizmi olmayan 10 ET hastası üzerinde yapılmış bir otopsi çalışmasında altı hastada Lewy cisimciği saptanmış, 4 hastada Lewy cisimcikleri lokus seruleusda, iki hastada ise lokalizasyonun PH'ye benzer bir dağılım gösterdiği belirlenmiştir. Bu çalışmadaki bulgular ET hastalarının bir kısmında PH'ye dönüşümün gözlenebileceğini düşöndürmüştür (16). ET'de PH gelişme risknini 4–5 kat, ileri yaşta başlaması durumunda da AH gelişme riskininin 2 kat arttığı da bilinmektedir (14,15). Yapılan retrospektif bir çalışmada Parkinson hastalarının %3'ünde PH öncesi ET bulunduğu saptanmıştır (141). 169 hastayı içeren bir çalışmada 53 esansiyel tremor tanılı hastada PH'nin geliştiğini tespit edilmiştir (13).

Görme bozukluğu PH'de sık görölen semptomlardan birisidir. Postmortem yapılan çalışmalarda parkinson hastalarının retinalarının daha az dopamin içerdiiği saptanmıştır (21). Bunun sonucunda PH'de OKT ile retina incelemesi hız kazanmış, yapılan çalışmalarda RSLT'nin incelddiği gösterilmiştir (22,23). Biz de bu bilgiler ışığında ET'nin PH'ye benzer yönlerinin olduğundan yola çıkarak ET ve PH'de OKT yardımı ile RSLT ve makula ölçömlerini karşılaştırdık.

Çalışmamıza 30 ET hastası, 30 Parkinson hastası, 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 90 birey dahil edilmiştir. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.874$). Parkinson grubunda cinsiyet dağılımını kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak farklıydı. Ancak PH ve kontrol grubundaki cinsiyet farkının RSLT ve makula değerlerini klinik olarak etkilemediğini düşünmekteyiz. Esansiyel tremor grubunda hastaların cinsiyet dağılımını kontrol ve parkinson grubundan anlamlı ($p>0,05$) olarak farklı değildi. ET'nin yaklaşık üçte

ikisinde aile öyküsü bulunmaktadır (36). Biz de literatüre benzer şekilde ET grubunun %63.3'ünde (%56.7 ET, %6.7 PH) tremor pozitif aile öyküsü saptadık. PH grubunun ise 26,7'sinde (%16,7 PH, %3,3 ET, %6.7 ETPH) tremor pozitif aile öyküsü saptandı. Kontrol grubunun ailelerinde PH, ET, ETPH mevcut değildi. ET grubunda aile öyküsü oranı PH grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.004$). PH ve ET grubunda tremorun başladığı yere bakıldığında ET grubunda asimetric başlangıç oranının %58.6 olduğu, PH grubunda hastaların hepsinde asimetric başlangıcın olduğu görülmüştür.

ET tipik olarak postural ve kinetik tremoru içeren, zaman içinde ilerleme gösteren kronik progresif bir hastalıktır (1). Çalışmamızda postural tremor şiddet ortalaması ve maksimum postural tremor şiddetinin yaşla korelasyonu yapılmış, anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Ayrıca postural tremor şiddeti ile hastalık süresi arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Çalışmamızda hastalık süresi arttıkça kinetik tremor şiddet ortalamasının ve maksimum kinetik tremor şiddetinin arttığı görülmüştür ($p=0.007$, $p=0.015$). Yaş arttıkça da kinetik tremor şiddet ortalaması ve maksimum kinetik tremor şiddetinin arttığı saptanmıştır ($p=0.007$, $p=0.015$). Aile öyküsü olan ve olmayan grupta postural şiddet ortalaması, kinetik tremor şiddet ortalaması, postural tremor maksimum değeri, kinetik tremor maksimum değeri arasında anlamlı ($p>0.05$) farklılık saptanmamıştır. Bu veriler bize literatüre benzer şekilde hastalık süresinin uzaması ve yaşın artmasıyla kinetik tremor şiddetinin arttığını göstermekte, bu da bize ET'nin nörodejeneratif bir hastalık olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda Parkinson hasta grubunda Hoehn-Yahr'ın yaş ve hastalık süresi ile korelasyonu yapılmış, yaş ile Hoehn-Yahr evresi arasında bir korelasyon saptanmazken ($p>0.05$), hastalık süresi ile Hoehn-Yahr arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0.019$). BPHDÖ skorları ile yaş arasında bir korelasyon görülmemiştir. Ancak hastalık süresi ile BPHDÖ mental, günlük ve tedavi ile ilgili skorları arasında anlamlı olarak pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0.019$, $p=0.002$, $p=0.002$). Bu bilgiler ışığında Hoehn-Yahr evresinin, BPHDÖ mental, günlük, tedavi ile ilgili skorların hastalık süresi uzadıkça arttığını, yani daha önceki literatür bilgilerine benzer şekilde hastalık süresi uzadıkça hastalığın kötüleştiğini söyleyebiliriz. Aile öyküsü olan ve olmayan grupta Hoehnyahr değeri,

BPHDÖ mental, BPHDÖ günlük, BPHDÖ motor, BPHDÖ tedavi skorları arasında ise anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Nöral retina; fotoreseptör hücreler, horizontal hücreler, bipolar hücreler, amakrin hücreler, interpleksiform hücreler, gangliyon hücreleri içermektedir. Retinanın major mediatör nörotransmittörü olan dopamin, amakrin ve interpleksiform retinal hücrelerde bulunmaktadır (149). Retinada dopamin sentez ve yıkımı ile ilgili enzimler de bulunmakta ve yapılan çalışmalar retinada bulunan dopamin reseptörlerinin beyinde bulunanlar ile aynı olduklarını göstermektedir (19). RSLT süperior, inferior, nazal ve temporal kadrantlarının ayrı ayrı kalınlıkları, tüm optik diskin ortalama kalınlığı OKT ölçümüyle kantitatif olarak saptanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda PH'de RSLT'nin incelendiği saptanmış, OKT'nin PH'nin tanısında kullanılabilecek parametrelerden biri olabileceği düşünülmüştür. PH'ye benzer şekilde AH, spinoserebellar ataksi gibi nörodegeneratif hastalıklarda da retinanın etkilendiği çalışmalarda gösterilmiştir (20,21,22,23,24). Bizde bu bilgilerden yola çıkarak PH ve ET'de OKT yardımıyla RSLT ve makula ölçümlerini analiz ettik.

Yaptığımız çalışmada ET ve PH'de kontrol grubuna göre RSLT superior, inferior, nasal, temporal, ortalama değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür. ET ve PH'de kontrol grubuna göre RSLT superior, inferior, temporal değerlerinin düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p>0.05$) bunun klinik olarak önemli olduğunu düşünmekteyiz. İstatistiksel olarak ise ET ve PH'de kontrol grubuna göre RSLT ortalama değeri anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.018$). Ayrıca ET grubunda RSLT nasal değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p=0.028$). ET ve PH grubu arasında ise RSLT değerleri anlamlı olarak farklı değildi ($p>0.05$). PH, AH, spinoserebellar ataksi gibi nörodegeneratif hastalıklarda RSLT'nin ince olmasına benzer şekilde çalışmamızda da RSLT nasal ve ortalama değerinin ET'de kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olması, ET ve PH grubunda RSLT değerlerinin tümünde anlamlı bir farklılık saptanmaması ET'nin de PH gibi nörodegeneratif bir hastalık olabileceğini göstermektedir.

Makula ve fovea ile ilgili analizlerde PH grubunda makula central subfield thickness değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti ancak

bu klinik olarak önemli değildi. Gruplar arasında makula cube average thickness değerleri anlamlı olarak farklılık göstermedi ($p>0.05$).

PH grubunda RSLT superior, inferior, nasal, temporal, ortalama değerleri ile Hoehn Yahr evresinin korelasyonu yapılmıştır. Ancak , istatikselsel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$). Benzer şekilde RSLT superior, inferior, nasal, temporal, ortalama değerleriyle BPHDÖ skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$). İdiyopatik Parkinson Hastalığında motor semptomların dışında semptomatik ortostatik hipotansiyon, impotans, miksiyon-defekasyon problemlerini içeren otonomik disfonksiyon, depresyon, demans, anksiyete, psikoz, uyku bozuklukları gibi motor olmayan belirtiler görülebilmekte ve bu belirtiler motor semptomlardan önce de gelişebilmektedir (18). Motor olmayan belirtiler dopaminerjik nigrostriyatal sistem dışındaki vagusun dorsal motor çekirdeği, lokus seruleus, beyin sapı rafe çekirdekleri, Meynert'in bazal çekirdeği, bulbus olfaktoryus, hipotalamus, limbik korteks, neokorteksin motor kontrolle doğrudan ilişkili olmayan bölümleri, omuriliğin intermediyolateral kolonu, substansiya innominata, sempatik gangliyonlar, kardiyak sempatik eferentler ve bağırsak miyenterik plexusunu gibi sinir sistemi yapılarının tutulmasıyla gelişmektedir (126,127,128). Bu patolojik sürecin alt beyin sapından başladığı ve sırası ile anterior olfaktör çekirdeklere, hipotalamus ve talamusun limbik sistemle ilişkili bölümlerine , limbik sisteme ilerlediği ve neokortikal tutulumun geliştiği düşünülmektedir. Bu patolojik ilerleyiş Braak evrelemesi ile derecelendirilmektedir. Bazı motor olmayan belirtilerin motor semptomlardan yıllar önce gelişmesi Braak evrelemesi ile açıklanabilmektedir (129,130,131). Çalışmamızda RSLT değerleri ile Hoehn-Yahr evresi , BPHDÖ değerleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Bu bilgiler ışığında premotor dönemde retina ölçümlerinin takip edilmesi ile retinal etkilenmenin premotor belirtilerden birisi olup olmadığı hakkında da bilgiler elde edileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda PH'ye benzer şekilde ET grubunda da postural, kinetik tremor şiddet skorları ile RSLT superior, inferior, nasal, ortalama değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$). Tremor şiddetinin RSLT değerleri ile korelasyonunun olmaması bize retinadaki etkilenmenin hastalığın şiddeti ile bir ilişkisi olmadığını göstermektedir. PH'deki motor dışı belirtilere benzer şekilde ET'de retina ölçüm takibi ile bu belirtinin premotor bir semptom olup olmadığı hakkında bilgiler elde edilebilir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

ET'nin klinik olarak ilerleyici olması, bazı hastalarda hastalığın yayılım göstererek yürüyüş ataksisinin, istirahat tremorunun gelişmesi ve yapılan fizyolojik, genetik ve görüntüleme ile ilgili araştırmalar ET'nin nörodejeneratif bir hastalık olabileceğini düşündürmektedir. Görme bozukluğu PH'de sık görülen semptomlardan birisidir. Retinada dopamin sentez ve yıkımı ile ilgili enzimler de bulunmakta ve yapılan çalışmalar retinada bulunan dopamin reseptörlerinin beyinde bulunanlar ile aynı olduklarını göstermektedir. Retinal sinir lifi tabakasının süperior, inferior, nazal ve temporal kadranlarının ayrı ayrı kalınlıkları, tüm optik diskin ortalama kalınlığı OKT ölçümüyle kantitatif olarak saptanabilmektedir. Postmortem yapılan çalışmalarda parkinson hastalarının retinalarının daha az dopamin içerdiği saptanmıştır. PH , AH gibi nörodejeneratif hastalıklarda OKT ile RSLT incelenmiş, RSLT kalınlığının incelendiği saptanmış, OKT'nin PH'nin tanısında kullanılabilecek parametrelerden biri olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda ET grubunda literatür ile uyumlu olarak hastalık süresi uzadıkça, yaş arttıkça kinetik tremor şiddetinin arttığı saptanmıştır. PH'de hastalık süresi uzadıkça Hoehn-Yahr, BPHDÖ mental, günlük, tedavi skorlarının arttığı görülmüştür. Çalışmamızda RSLT ortalama değerlerinin PH ve ET'de kontrol grubuna göre daha ince olduğu saptanmıştır. PH ve ET grubu arasında ise RSLT değerleri arasında farklılık saptanmamıştır. Bu veriler bize ET'nin de nörodejeneratif bir hastalık olabileceğini düşündürmektedir. ET'de RSLT değerlerinin tremor şiddeti ile bir korelasyonu olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda ayrıca PH'de RSLT değerlerinin Hoehn-Yahr evresi, BPHDÖ skorları ile bir korelasyonu olmadığı saptanmıştır. Retinal etkilenmenin premotor bir belirti olup olmadığının premotor dönemde yapılacak retina ölçümleri ile anlaşılabilceğini düşünmekteyiz. Bu bilgiler ışığında OKT ile retina incelenmesinin PH ve ET tanısında kullanılabilecek parametrelerden biri olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Jankovic J. Essential tremor: a heterogenous disorder. *Mov Disord* 2002; 17:638.
2. Nahab FB, Peckham E, Hallett M. Essential tremor, deceptively simple. *Pract Neurol*. 2007; 7 (4): 222-33
3. McAuley J, Marsden C. Physiological and pathological tremors and rhythmic central motor control. *Brain* 2000; 123: 1545–67.
4. Higgins JJ, Pho LT, Nee LE. A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov Disord*. 1997;12:859-864
5. Shill HA, Adler CH, Sabbagh MN, Connor DJ et al. Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. *Neurology* 2008;70:1452-1455
6. Louis ED, Faust PL, Vonsattel J et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007; 130:3297-307
7. Janvin CC, Aarsland D, Larsen JP. Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005;18:149-154
8. Dickson DW, Braak H, Duda JE et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2009;8:1150-57
9. Westerlund M, Hoffer B, Olson L. Parkinson's disease. Exit toxins, enter genetics. *Pro Neu* 2009;996: 1-11
10. Braak H, Del Tredici K, Rüb U et al. Staging of the brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211
11. Mizuno Y, Hattori N, Kubo S et al. Progress in the pathogenesis and genetics of Parkinson's disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 2008;363(1500):2215
12. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13:67-76

13. Minen MT, Louis E. Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: a study of the clinical correlates in 53 patient. *Mov Disorder* 2008;23:1602-1612
14. Louis ED. Essential tremor. In: Rowland RP (ed). *Merritt's Neurology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:827–8
15. Bermejo-Pareja F, Louis ED, Benito-Leon J. Risk of incident dementia in essential tremor: A population-based study. *Mov Disord* 2007; 22(11):1573- 80
16. Louis ED, Vonsattel JP, Hong LS et al. Essential tremor pathology: a case-control study from the essential tremor centralized brain repository. *Mov Disord*, 2005;20:1241
17. Stockner H, Sojer M, Seppi K et al. Midbrain Sonography in Patients with Essential Tremor. *Mov Disord* 2007;22: 414-417
18. Thanvi BR, Munshi SK, Vijaykumar N. Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. *Postgraduate Medical Journal*. 79:561-565. 2003
19. Osborne NN. Indoleamines in the eye with special reference to the serotonergic neurones of the retina. In: Osborne NN, Chader G, eds. *Progress in Retinal Research*, Vol 3, Oxford, Pergamon Press, 1984; 61-104
20. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP et al. The retina in Parkinson's disease. *Brain* 2009, 132:1128–1145
21. Harnois C, DiPaolo T. Decreased dopamine in the retina of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol* 1990;31: 2473–2475
22. Rivka I, Jose AR, Puiu N. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease *Vision Research* 44 (2004) 2793–2797
23. Nguyen-Legros J. Functional neuroarchitecture of the retina: hypothesis on the dysfunction of retinal dopaminergic circuitry in Parkinson's disease. *Surg Radiol Anat* 1988;10:137-144
24. Lamirel C, Newman N, Biousse V. The use of optical coherence tomography in neurology. *Rev Neurol Dis* 2009;6:105–120
25. Jankovic J, Fahn S. Physiologic and pathologic tremors. Diagnosis, mechanism, and management. *Ann Intern Med* 1980; 93:460.

26. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998;13:2-23
27. Elble RJ. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology* 2000; 54(suppl 4):S2
28. Louis E.D. et al. Clinical correlates of action tremor in Parkinson's disease *Arc Neurol* 2001; 58(10) : 1630-1634
29. Benito-Leon J., Louis ED., Bermejo-Pareja F. Population-based case control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology* 2006;66:69-74
30. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales JM et al. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 2003; 18:389.
31. Louis E.D., Otoman R., Hauser WA. How common is the most common movement disorder? Estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Mov Disord*. 1998;13(1):5-10
32. Dogu O, Sevim S, Camdeviren H, et al. Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology* 2003; 61:1804.
33. Louis ED, Thawani SP, Andrews HF. Prevalence of essential tremor in a multiethnic, community-based study in northern Manhattan, New York, N.Y. *Neuroepidemiology* 2009; 32:208-14.
34. Louis ED, Ottman R. Study of possible factors associated with age of onset in essential tremor. *Mov Disord* 2006; 21:1980- 6.
35. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* 2010; 25 (5):534-41.
36. Sullivan KL, Hauser RA, Zesiewicz TA. Essential Tremor Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *The Neurologist* 2004; 10: 250-8
37. Rautakorpi I, Takala J, Marttila RJ et al. Essential tremor in a Finnish population. *Acta Neurol Scand* 1982; 66: 58–67.
38. Inzelberg R., Mazarib A., Masarwa M. Essential tremor prevalence is low in Arabic villages in Israel: door-to-door neurological examinations. *J Neurol* 2006;253 (12):1557-1560

39. Dotchin CL., Walker R.W. The prevalence of essential tremor in rural northern Tanzania. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(10):1107-1109
40. Rajput A.H., Offord K.P., Beard C.M. Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45 year old study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47:466-470
41. Louis E.D., Ford B., Frucht S. Factors associated with increased risk of head tremor in essential tremor : a community-based study in northern Manhattan. *Mov Disord* 2003;18: 432-436
42. Benito-Leon J, Louis ED. Essential tremor: emerging views of a common disorder. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2 (12):666-78
43. Gulcher JR., Jonson P., Kong A et al. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nat Genet* 1997;17: 84-87
44. Higgins JJ., Lombardi Rq, Pucilowska J et al. Integrated physical map of the human essential tremor gene region (ETM2) on chromosome 2p24.3-p24.2. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 127B:128-130
45. Shatunov A, Sambuughin N, Jankovic J et al. Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain* 2006; 129(Pt 9):2318-31
46. Jeanneteau F, Funalot B, Jankovic J, et al. A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:10753-8.
47. Tanner CM, Goldman SM, Lyons KE, et al. Essential tremor in twins: an assesment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology* 2001; 57:1389-91.
48. Lorenz D, Frederiksen H, Moises H, et al. High concordance for essential tremor in monozygotic twins of old age. *Neurology* 2004; 62:208-11.
49. Lorenz D, Deuschl G. Update on pathogenesis and treatment of essential tremor. *Curr Opin Neurol* 2007; 20 (4):447–52.

50. Vilarino-Güell C, Ross OA, Wider C et al. LINGO1 rs9652490 is associated with essential tremor and Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16:109-11.
51. Vilarino-Güell C, Wider C, Ross OA et al. LINGO1 and LINGO 2 variants are associated with essential tremor and Parkinson disease. *Neurogenetics.* 2010; 11 (4):401-8
52. Lang AE, Kierans C, Blair RD. Association between familial tremor and Parkinson's disease. *Ann Neuro* 1986; 19 (3): 306-7
53. Kralic JE, Criswell HE, Osterman JL, et al. Genetic essential tremor in gammaaminobutyric acid A receptor alpha1 subunit knockout mice. *J Clin Invest* 2005; 115:774-9
54. Louis ED. Etiology of essential tremor: should we be searching for environmental causes? *Mov Disord.* 2001;16:822-9.
55. Louis ED, Factor-Litvak E, Parides M. Organochlorine pesticide exposure in essential tremor: A case-control study using biological and occupational exposure assessments. *Neurotoxicology* 2006; 27: 579-86
56. Wilms H, Sievers J, Deuschl G. Animal models of tremor. *Mov Disord* 1999; 14: 557-71.
57. Tariq M, Arshaduddin M, Biary N. 2-Deoxy-³-glucose attenuates harmaline induced tremors in rats. *Brain Res* 2002; 945: 212-8
58. Deuschl G, Bergman H. Pathophysiology of nonparkinsonian tremors. *Mov Disord* 2002; 17: 41-8
59. Pinto A, Lang A, Chen R. The cerebellothalamocortical pathway in essential tremor. *Neurology* 2003; 60: 1985-7
60. Deuschl G, Elble RJ. The pathophysiology of essential tremor. *Neurology*,2000;54:14-20
61. Elble RJ for the Tremor Research Group and Conference Attendees. Report from a U.S. conference on essential tremor. *Mov Disord* 2006; 21:2052-2061

62. Lozano A. Vim Thalamic Stimulation for tremor. Arch Med Res. 2000; 31: 266-9
63. Hua SE, Lenz FA, Zirh TA et al. Thalamic neuronal activity correlated with essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;64:273-6
64. Louis ED, VonsattelJP, Honig LS et al. Essential tremor associated with pathological changes in the cerebellum. Arch Neurol 2006b;63:1189-93.
65. Louis ED, Borden S, Moskowitz CB. Essential tremor central brain respiratory: diagnostic validity and clinical characteristics of a highly selected group of essential cases. Mov Disord 2005c;1361-1365.
66. Moises HC, Woodward DJ. Potentiation of GABA inhibitory action in cerebellum by locus coeruleus stimulation. Brain Res 1980;182:327-44
67. Boecker H, Wills AJ, Ceballos-Baumann A et al. The effect of ethanol on alcohol-responsive essential tremor: a positron emission tomography study. Ann Neurol. 1996; 39:650-8.
68. Deng H, Le W, Jankovic J. Genetics of essential tremor. Brain 2007;130: 1456-64.
69. Elble RJ. Essential tremor frequency decreases with time. Neurology. 2000a; 55: 1547-1551
70. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Essential tremor-the most common movement disorder in older people. Age Ageing 2006; 35:344-9
71. Louis ED. Essential tremors: a family of neurodegenerative disorders? Arch Neurol 2009; 66 (10):1202-8.
72. Louis ED. Essential tremor. Lancet Neurol 2005; 4:100-110.
73. Louis ED, Ford B, Lee H et al. Diagnostic Criteria for Essential Tremor. Arch Neurol 1998; 55:823-28

74. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E et al. Rest tremor in essential tremor patients : prevalence, clinical correlates, and electrophysiological characteristics. *ArctNeurol* 2003;60:405-10
75. Louis ED. Essential tremor. *Arch Neurol*. 2000 Oct;57(10):1522-4.
76. Jack J. Chen, Pharm. D., and David M. Essential tremor: Diagnosis and Treatment. *Pharmacotherapy* 2003; 23(9): 1105-1112
77. Stolze H, Petersen G, Raethjen J et al. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain* 2001; 124:2278-86
78. Miller KM, Okun MS, Fernandez HF et al. Depression symptoms in movement disorders: comparing Parkinson's disease, dystonia, and essential tremor. *Mov Disord* 2007; 22 (5):666–72
79. Kim JS, Song IU, Shim YS, et al. Cognitive impairment in essential tremor without dementia. *J Clin Neurol* 2009; 5 (2):81-4
80. Deuschl G, Elble R. Essential tremor-neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Mov Disord* 2009; 24 (14):2033–41
81. Tan EK, Fook-Chong S, Lum SY, et al. Non-motor manifestations in essential tremor: use of a validated instrument to evaluate a wide spectrum of symptoms. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11 (6):375–80
82. Sharon S. Tremor. *American Family Physician*. 2003; 68:1546-52
83. Biary N, Koller W, Langenberg P. Correlation between essential tremor and migraine headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990 Dec;53(12):1060-2
84. Louis ED, Bromley SM, Jurewicz EC et al. Olfactory dysfunction in essential tremor: a deficit unrelated to disease duration or severity. *Neurology*. 2002 Nov 26;59(10):1631-3
85. Ondo WG, Sutton L, Dat Vuong K et al. Hearing impairment in essential tremor. *Neurology*. 2003 Oct 28;61(8):1093-7

86. Benito-Leon J, Louis ED. Essential tremor: emerging views of a common disorder. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2 (12):666-78
87. Gironell A, Kulisevsky J, Pascual-Sedano B. Routine neurophysiologic tremor analysis as a diagnostic tool for essential tremor: a prospective study. *J Clin Neurophysiol.* 2004; 21: 446-50
88. Milanov I. Clinical and electromyographic assessment of essential tremor treatment. *Parkinsonism Relat Disord.* 2002;8:343-8.
89. Schrag A, Münchau A, Bhatia KP et al. Essential tremor: an overdiagnosed condition? *J Neurol* 2000;247:955-9
90. Jain S, Lo SE, Louis ED et al. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor ? *Arch Neurol* 2006; 63:1100-4.
91. Louis ED. Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry. *Lancet Neurol* 2010; 9 (6):613–22.)
92. R Bhidayasiri. Differential diagnosis of common tremor syndromes. *Postgrad Med J* 2005; 81 (962):756-6
93. Brennan KC, Jurewicz E, Ford B et al. Is essential tremor predominantly a kinetic or a postural tremor? A clinical and electrophysiological study. *Mov Disord* 2002; 17:313-6
94. Louis ED, Ford B, Lee H et al. Diagnostic Criteria for Essential Tremor. *Arch Neurol* 1998; 55:823-28.
95. Fahn S, Przedborski S. Parkinsonizm. In: Rowland LP, ed. *Merritt's Textbook of neurology.* 10 th ed. Philadelphia, Md: Lippincott Williams&Wilkins;2000;679-693
96. Bromberg MB. Consensus. *Supplements to Clinical Neurophysiology.* 2003;55(40):335-338
97. *Current Clinical Practice. Parkinson's disease and Movement Disorders.* Ed. Adler C, Ahlskog JE. New Jersey 2000:241-244

98. Tweels D., Perkins, K.S.M and counsell, C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2003;18,19-31
99. Tanner CM, Hubble JP, Chan P. Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997:137-152
100. Harada H, Nishikawa S, Takahashi K. Epidemiology of Parkinson's disease in Japanese city. *Arch Neurol* 1983;40:151-154
101. Torun Ş, Uysal M, Gucuyener D et al. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. *Eur J Neurol* 1995;2(1):44-45
102. Weintraub D, Comella CL, Horn S. Parkinson's disease-Part 1: Pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis, and assessment. *Am J Manag. Care*, 2008; 14(2 Suppl):S40-8 *Neurology* 2003;. 61:11-17
103. Van Den Eeden SK, Tanner CM, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity *Am J Epidemiol* 2003;157:1015-1022
104. Elbaz A, McDonnell SK, Maraganore DM et al. Validity of family history data on PD: evidence for a family information bias. 2003: 61:11-17
105. Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Principles of Neurology*. 6 th ed. New York, NY: McGraw-Hill;1997:1067-1078
106. Poewe WH, Wenning GK. Natural history of Parkinson's disease. *AnnNeurol* 1998; 44(Suppl 1): 1-9
107. Jellinger KA. The pathology of parkinsonism. In: Marsden CD, Fahn S, eds. *Movement disorders 2: neurology*. London: Butterworths, 1987: 124–65
108. Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's Disease and Movement Disorders* (fifth edition). 2006; 5: 432-433.
109. Louis ED, Goldman JE, Powers JM et al. Parkinsonian features of eight pathologically diagnosed cases of diffuse Lewy body disease. *Mov Disord*. 1995; 10: 188-194.

110. Schapira AH, Olanow CW. Parkinson hastalığında tedavi prensipleri. Apaydın H (Çeviri Ed.) 2006; 3: 108-110
111. Hardy J, Lewis P, Revesz T et al. The genetics of Parkinson's syndromes: a critical review. Gen Dev 2009; 19: 254-265.
112. Ebedi M, Pfeiffer RF (editors). Parkinson's disease. CRC press: 171-181.
113. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. Lancet 2009;373:2055-66.
114. Schulz JB. UP Hate on the pathogenesis of Parkinson's disease. J Neurol 2008; 255 Suppl 5:3-7
115. Jankovich J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and signs. In:PahtaR, Lyons KE, Koller WC, eds. Handbook of Parkinson's Disease, 3rd edition, Marcel Dekker Inc, New York, 2003:71-107.
116. Tarsy D. Diagnostic criteria for Parkinson's Disease. Parkinson's Disease. Taylor and Francis Boks. Florida, 2005;569-576
117. Uitti RJ, Baba Y, Wszolek ZK, Putzke J. Defining the Parkinson's disease phenotype: initial symptoms and baseline characteristics in a clinical cohort. Parkinsonism and Related Disorders. 2005;11:139-145
118. Rajput AH. Clinical features of tremor in extrapyramidal syndromes. In:Findley LJ, Koller WC, eds. Handbook of tremor Disorders, Marcel Dekker Inc, New York, 1995:275-291.
119. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, et al. Parkinson's disease:clinical analysis of 100 patients. Neurology 1983;23:783-790
120. Çakmur R. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. Türkiye klinikleri Nöroloji Dergisi 2003;15-17
121. Ertan S. İ. Ün. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Sempozyum Dizisi N0 42. Ocak 2005;s 249-254
122. Glendinning DS, Enoka RM. Motor unit behavior in parkinson's disease. Physical Therapy. 1994;74(1):61-70

123. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases. *Adv Neurol* 1993;60:595-599.
124. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-184.
125. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE et al. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: A clinicopathological study. *Neurology* 1992;42:1142-1146. Erratum in: *Neurology* 1992 Jul;42(7):1436.
126. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007. 67-76.
127. Hou I-GG, Lai EC. Non-motor symptoms of parkinson's disease. *International Journal of Gerontology*. 2007. 1:53-64.
128. Jankovic J, Shannon KM. Movement disorders. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, editors. *Neurology in Clinical Practice*. Chapter 75. 5th ed. Philadelphia: Butterworth-Heinemann. 2008. 2081-122
129. Gjerstad MD, Boeve B, Wentzel-Larsen T. Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79:387-91.
130. Tolosa E, Gaig C, Santamaría J. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology* 72(7 Suppl). 2009 :12-20.
131. Hawkes CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Mov Disord* 23:1799-807. 2008
132. Sage JI. Pain in Parkinson's Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 6(3):191-200, 2004
133. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 368-76. 2008
134. Driver-Dunckley ED, Adler CH *Neurol Clin*. 2012 Nov;30 (4):1345-58.
135. Bodis-Wollner I, Yahr MD. Measurements of visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Brain* 1978;101:661-71

136. Bodis-Wollner I, Marx MS, Mitra S et al. Visual dysfunction in Parkinson's disease. Loss in spatiotemporal contrast sensitivity. *Brain* 1987;110 (6):1675-98.
137. Mason G, Mestre D, Blin O. Dopaminergic modulation of visual sensitivity in man (Review). *Fundam Clin Pharmacol* 1993;7:449-63.
138. Witkovsky P. Dopamine and retinal function. *Doc Ophthalmol.* 2004. 108:17-40
139. . Esther Cubo, MD, Verónica Rodríguez Mendez. Retina Thickness in Parkinson's Disease and Essential Tremor. *Movement Disorders Vol. 25, No. 14, 2010.* 2461-2477
140. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM et al. Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA.*1999;27;281:341-6
141. Cleeves L, Findley LJ, Koller W. Lack of association between essential tremor and Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 1988. 24:23-6.
142. Koller WC, Busenbark K, Miner K. The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group. *Ann Neurol*, 1994. 35:717-23.
143. Duane TD, Jaeger EA (eds): *Clinical Ophthalmology*. Hagerstown, MD, Harper and Row Publishers. 1984. 3;1: 1-18
144. Regillo C, Chang TS, Johnson MW et al. Retina and Vitreus. *Basic and Clinical Science Cour Am Acad Ophthalmol* 2005-2006;(12):7-17
145. Yanoff M, Duker JS *Ophthalmology*. İkinci baskı. İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık, 2007: 1465-1468.
146. Kamal DS, Bunce C, Hitchings RA. Use of the GDx to detect differences in retinal nerve fiber layer thickness between normal, ocular hypertensive and early glaucomatous eyes. *Eye* 2000;14:367-70.
147. Kanski JJ. The Glaucomas. In: *Clinical Ophthalmology*. Butterworth Henemann. Internationale Edition. Oxford, 1994:233-84

148. Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 1995;119:627-636
149. Ehinger B. Functional role of dopamine in retina. *Progress in Retinal Research* 1983;2:213-32
150. Ryan MK, Hendrickson AE. Interplexiform cells in macaque monkey retina. *Exp Eye Res* 1987; 45:57-66
151. McMahon DG, Knapp AG, Dowling JE. Horizontal cell gap junctions: Single channel conductance and modulation by dopamine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989; 86:7639-7643
152. Frohman EM, Costello F, Zivadinov R et al. Optical Coherence Tomography in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006; 5:853-63
153. Karaçorlu S. Optik koherens tomografi. *Retina-Vitreus* 1999; 8: 97–103
154. Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ et al. Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. *Nat Med* 1995;1:970-972
155. Huang D, Swanson EA, Lin CP et al. Optical Coherence tomography. *Scien* 1991;254(5035):1178-1181
156. Özçetin H. Temel Bilgiler. *Optikal Koherens Tomografi*. Ankara: Pozitif Matbaacılık Ltd., 2007: 3-13.
157. Podoleanu AG. Optical coherence tomography. *Br J Radiol* 2005;78:976-988

SİMGELER ve KISALTMALAR

AH : Alzheimer Hastalığı

ET : Esansiyel Tremor

ETPH : Esansiyel Tremor ve Parkinson Hastalığı

Hz : Herz

OKT: Optik Kohorens Tomografi

PH : İdyopatik Parkinson Hastalığı

RSL : Retina sinir lifleri

RSLT : Retina sinir lifi tabakası

SN : Substantiya Nigra

BPHDÖ : Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği

BPHDÖ mental : Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği mental durum, davranış ve ruhsal durum skorları

BPHDÖ günlük : Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği günlük yaşam aktiviteleri skorları

BPHDÖ motor : Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği motor muayene skorları

BPHDÖ tedavi : Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği tedavi komplikasyonları skorları (son 1 haftaya dahil)

µm : Mikron

GRAFİKLER ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Grafikler Dizini	Sayfa No
Grafik 1 : (PH ve ET'de Aile öyküsü)	32
Grafik 2 : (Gruplar arasında RSLT ortalama değerleri)	38
Şekiller Dizini	
Şekil 1 : (Retinanın tabakaları)	22
Şekil 2 : (Retina sinir lifi tabakası anatomisi)	23
Şekil 3 : (OKT'nin çalışma prensibi)	26
Şekil 4 : (OKT'de renkli skala)	27
Şekil 5 : (OKT ile ölçülen RSLT kadrantları ve kalınlık ölçümlerinin dağılım yüzdeleri)	28

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 : (Demografik veriler ve sonuçlarının karşılaştırılması)	31
Tablo 2 : (PH ve ET'de Aile öyküsünün karşılaştırılması)	32
Tablo 3 : (ET ve PH'de tremorun başladığı yer)	33
Tablo 4 : (Hoehn Yahr ve BPHDÖ ile yaş, hastalık süresinin korelasyonu)	33
Tablo 5 : (Hoehn Yahr ve BPHDÖ'nün aile öyküsü ile ilişkisi)	34
Tablo 6 : (Postural ve Kinetik Tremor şiddetinin yaş ve hastalık süresi ile korelasyonu)	35
Tablo 7 : (Postural ve Kinetik Tremor şiddetinin Aile öyküsü ile ilişkisi)	36
Tablo 8 : (PH, ET ve Kontrol grubunda RSLT değerlerinin karşılaştırılması)	37
Tablo 9 : (PH,ET ve Kontrol grubunda makula ve fovea değerlerinin karşılaştırılması)	38
Tablo 10 : (PH'de RSLT değerlerinin (μ m) Hoehn Yahr ve BPHDÖ skorları ile korelasyonu)	39
Tablo 11 : (ET'de RSLT değerlerinin (μ m) Postural ve Kinetik Tremor şiddeti ile korelasyonu)	40

EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAYI

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
10/10/2013	18	2013/339

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Nöroloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Şükrü Hakan KALEAĞASI'nın sorumluluğunda yapılması tasarlanan "Esansiyel Tremor ve Parkinson Hastalarında Retina Sinir Lifi Kalınlığının Optik Kohorens Tomografi İle Değerlendirilmesi" adlı araştırma için hazırlanmış olan ve 08/10/2013 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürürlükte olan ilgili yasal düzenlemelere uyularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.

İmza
Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN
Başkan

İmza
Prof. Dr. Olgu HALLIOĞLU KILINÇ
Başkan Yrd.

(Katılmadı)
Yrd. Doç. Dr. Nimet KARAGÜLLE
Raportör

İmza
Prof. Dr. Aylin ERTEKİN YAZICI
Üye

İmza
Prof. Dr. Hasan Erdal DORUK
Üye

(Katılmadı)
Prof. Dr. Murat ÖZEREN
Üye

(Katılmadı)
Prof. Dr. Mehmet Sami SERİN
Üye

(Katılmadı)
Prof. Dr. Lülüfer TAMER GÜMÜŞ
Üye

İmza
Doç. Dr. Bahar TAŞDELEN
Üye

İmza
Doç. Dr. Sabire YURTSEVER
Üye

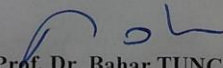
İmza
Yrd. Doç. Dr. Oya ÖGENLER
Üye

İmza
Yrd. Doç. Dr. Nalan TİFTİK
Üye

(Katılmadı)
Uzm. Dr. Kıvılcım EREN ERDOĞAN
Üye

İmza
Hürrem Betül LEVENT ERDAL
Üye

İmza
Lale DAĞLI
Üye


Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN
Başkan
ASLI GİBİDİR

EK-2. BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın ismi : Esansiyel tremor (iyi huylu el titremesi) ve Parkinson hastalarında retina sinir lifi tabakasının kalınlığının (görme bozukluğunun) Optik Kohorens Tomografi ile değerlendirilmesi

Araştırmamızda Esansiyel Tremor ve Parkinson hastalarında görme bozukluğunu Optik Kohorens Tomografi değerlendirmeyi amaçladık . Bu araştırmada herhangi bir tedavi uygulanmayacak olup eğer Parkinson Hastası ya da Esansiyel Tremor hastasıysanız mevcut tedavinize devam edilecektir. Çalışmamızda görme bozukluğu Optik Kohorens Tomografi ile değerlendirilecektir. Optik Kohorens Tomografi ışık ışınları kullanılarak gözün filmi çekmeye yarayan bir işlemdir. Optik kohorens tomografi radyasyon ve x ışını içermez. Tamamen zararsız bir tetkik olup, vücuda bir madde verilmemektedir. Sizin bu çalışmayla ilgili olarak maruz kalacağınız herhangi bir risk yoktur. Bu çalışmaya katılım sizin isteğinize bağlı olup, siz istediğiniz zaman herhangi bir yaptırım ve cezaya maruz kalmadan araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz. Araştırmada kimliğiniz gizli tutulacaktır, araştırmamız yayınlandığında da kimliğiniz gizli tutulacaktır. Araştırma konusuyla ilgili ve katılımcıların araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiği takdirde katılımcı zamanında bilgilendirilecektir. Çalışmamız yaklaşık olarak 1 yıl devam edecektir. Araştırmaya toplam olarak 90 kişi katılacaktır. Katılımcıların bir kısmına optik kohorens tomografi uygulanacaktır. Bu araştırma ile Esansiyel tremor ve Parkinson hastalığı arasında ilişki olup olmadığı ile ilgili bilgilerin elde edilmesi hedeflenmiştir.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum."

Gönüllünün;

Araştırmacının;

Adı-Soyadı:

Adı-Soyadı

İmza:

İmza:

Tarih:

Tarih:

Esansiyel tremor (iyi huylu el titremesi) ve Parkinson hastalarında görme bozukluklarının değerlendirilmesi ile ilgili olan bu araştırmada tarafıma ait olan bilgilerin ve tetkik sonuçlarının;

-Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum ()

İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum ()

EK-3. KONTROL GRUBU SORGULAMA FORMU

Kontrol Grubu Sorgulama Formu

Hasta No:

ADI SOYADI:	TARİH:
DOĞUM TARİHİ:	EĞİTİM DÜZEYİ (YIL):
CİNS:	BOY/AĞIRLIK:
MESLEK:	YAŞADIĞI YER:
TELEFON:	SOSYOEKONOMİK DURUM:

1- Özgeçmiş ve kullandığı ilaçlar :

2- Aile öyküsü : Parkinson: Tremor: Diğer hastalıklar:

3- Sigara kullanımı :

Alkol kullanımı:

4- Glokom ve Diğer göz hastalıkları :

5- Görme keskinliği : SAĞ: SOL:

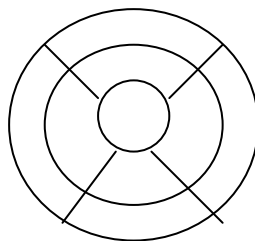
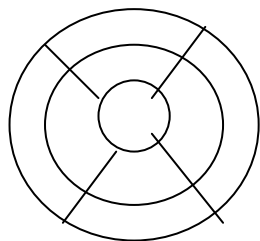
6- Retina Sinir Lifi Tabakası :

RSLT (Retina Sinir Lifi Tabakası) (μm)	SAĞ	SOL
Superior		
Inferior		
Nasal		
Temporal		
Ortalama		

7- Makula :

SAG

SOL



Cube volume (mm ³)		
Cube Avarage thickness(μm)		
Central subfield thickness(μm)		
Fovea (μm)		

EK-4. ESANSİYEL TREMOR SORGULAMA FORMU

Esansiyel Tremor Sorgulama Formu

Hasta No:

ADI SOYADI:	TARİH:
DOĞUM TARİHİ:	EĞİTİM DÜZEYİ (YIL):
CİNS:	BOY/AĞIRLIK:
MESLEK:	YAŞADIĞI YER:
TELEFON:	SOSYOEKONOMİK DURUM:

1- Kaç yıldır Esansiyel Tremor hastalığı mevcut :

2- Tremorun başladığı yer :

3- Tremorun olduğu vücut bölgeleri :

4- Tremorun zaman içindeki seyri ve işlevsel kayıp olup olmadığı :

5- Özgeçmiş ve kullandığı ilaçlar :

6- Aile öyküsü : Parkinson: Tremor: Diğer hastalıklar:

7- Sigara kullanımı :

Alkol kullanımı:

8- Tremor

Baş tremoru:1)VAR 2)YOK

TREMORUN YÖNÜ VAR MI? 1)EVET 2)HAYIR

(VARSA YÖNÜ: A)YES-YES B)NO-NO C)KARMAŞIK)

BOYUNDA ŞEKİL DEĞİŞİKLİĞİ, EĞİLME, ÇEKİLME VAR MI? 1)EVET 2)HAYIR

Postural tremor (kollar düz bir şekilde öne doğru uzatılmış halde, 30 saniye süresince gözlemlendikten sonra skorlanır.)

0= tremor yok

1= hafif tremor (hafif ve aralıklı ya da hafif ve sürekli olabilir)

2= orta amplitüdü tremor. Muayene süresince çoğunlukla mevcut ve açıkça osilatuar

3= yüksek amplitüdü tremor. Şiddetli ve sıçrayıcı

SAĞ ÜST EKSTREMİTE	SOL ÜST EKSTREMİTE

Kinetik Tremor (Her iki el ayrı ayrı, 0-4 üzerinden skorlanır)

0= tremor yok

1= hafif tremor

2= orta amplitüdü, muayene esnasında çoğunlukla bulunan, açıkça osilatuar

3= yüksek amplitüdü, sıçrayıcı tremor (bardağa su aktarma, su içme, kaşık kullanma esnasında dökerler)

4= oldukça yüksek amplitüdü, sıçrayıcı tremor (bardağa su aktarma, su içme, kaşık kullanma görevlerini yapamazlar)

	SAĞ	SOL
Bardaktan su aktarma		
Bardaktan su içme Kaşıkla su içme		
Parmak burun testi		
Spiral çizme		

Spirali bu sayfanın arkasında boşluğa her iki el ayrı ayrı çizdiriniz

İstirahat tremoru	Sağ	Sol

9- Glokom ve Diğer göz hastalıkları :

10- Görme keskinliği : SAĞ: SOL:

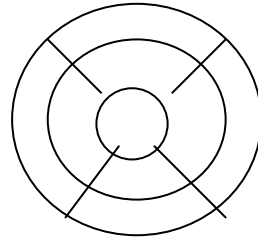
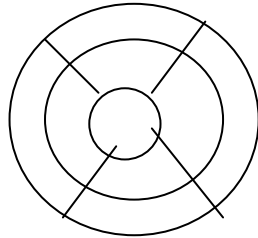
11- Retina Sinir Lifi Tabakası :

RSLT (Retina Sinir Lifi Tabakası) (μm)	SAG	SOL
Superior		
Inferior		
Nasal		
Temporal		
Ortalama		

12- Makula :

SAG

SOL



Cube volume (mm^3)		
Cube Avarage thickness(μm)		
Central subfield thickness(μm)		
Fovea (μm)		

EK-5. PARKİNSON HASTALIĞI SORGULAMA FORMU

Parkinson Hastaları Sorgulama Formu

Hasta No:

ADI SOYADI:	TARİH:
DOĞUM TARİHİ:	EĞİTİM DÜZEYİ (YIL):
CİNS:	BOY/AĞIRLIK:
MESLEK:	YAŞADIĞI YER:
TELEFON:	SOSYOEKONOMİK DURUM:

1- Kaç yıldır Parkinson Hastalığı mevcut :

2- Tremorun başladığı yer :

3- Tremorun olduğu vücut bölgeleri :

4- Tremorun zaman içindeki seyri

5- Özgeçmiş ve kullandığı ilaçlar :

6- Aile öyküsü : Parkinson: Tremor: Diğer hastalıklar:

7- Sigara kullanımı : Alkol kullanımı

8- Hoehn-Yahr skalası evre : 1) 2) 3) 4) 5)

9- BPHDÖ: a- Mental : 1- 2- 3- 4-
b-Günlük yaşam : 5- 6- 7- 8- 9- 10- 11- 12-
13- 14- 15- 16- 17-
c- motor fonksiyonlar:18- 19- 20- 21- 22- 23- 24-
25- 26- 27- 28- 29- 30- 31-
d- Tedavi komplikasyonları: 32- 33- 34- 35- 36- 37-
38- 39- 40- 41- 42-

10- Glokom ve Diğer göz hastalıkları :

11- Görme keskinliği : SAĞ: SOL:

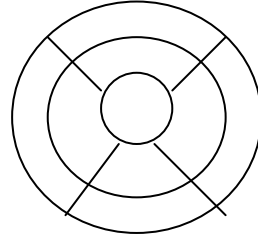
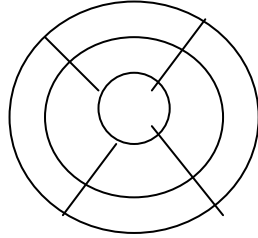
12- Retina Sinir Lifi Tabakası :

RSLT (Retina Sinir Lifi Tabakası) (μm)	SAĞ	SOL
Superior		
Inferior		
Nasal		
Temporal		
Ortalama		

13- Makula :

SAĞ

SOL



Cube volume (mm^3)		
Cube Avarage thickness(μm)		
Central subfield thickness(μm)		
Fovea (μm)		

EK-6. Hoehn Yahr Evrelemesi

Evre I: Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postural dengesizlik. Semptomlar hafiftir.

Evre II: İki taraflı tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma güçlükleri, aksiyel rijidite (özellikle boyun), öne eğilmiş postür, yavaş veya ayağını sürüyerek yürüme ve genel katılık gibi aksiyel bulgularla birlikte veya tek başına postural anormallikler. Minimal özürülük bulunabilir.

Evre III: Evre II'deki bulgulara ilaveten hastada denge bozuklukları vardır, ancak hastanın tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir. Orta düzeyde fonksiyon bozukluğu mevcuttur.

Evre IV: Hasta günlük aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duyar. Ciddi semptomlar ve belirgin özürülük.

Evre V: Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı durumdadır.

EK-7. BİRLEŞİK PARKİNSON HASTALIĞI DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (BPHDÖ)

I. MENTAL DURUM, DAVRANIŞ VE RUHSAL DURUM

1. Entelektüel Yıkım

0- Yoktur

1- Hafif derecededir. Olayları kısmen unutma dışında güçlük yok, sürekli unutkanlık hali.

2- Orta derecededir. Dezoryantasyon ve kompleks problemlerle baş etmede güçlük ile giden orta

derecede bellek yitimi. Evdeki fonksiyonlarda hafif ama kesin bir bozukluk ve zaman

zaman yönlendirme gereksinimi mevcut.

3- Ağır bellek yitimi. Zaman ve yer dezoryantasyonu ile giden ağır bellek yitimi. Problemlerle baş etmede ağır bozukluk.

4- Ağır bellek yitimi. Sadece kişi oryantasyonun korunması ile giden ağır bellek yitimi.

Muhakeme veya problem çözmeyi başaramaz. Bakım için çok fazla yardım gereksinimi vardır. Hiçbir

zaman yalnız bırakılamaz.

2. Düşünce Bozuklukları (Demans veya İlaç Entoksikasyonuna Bağlı)

0- Yoktur

1- Canlı rüyalar vardır

2- İç görünün korunduğu "benign" halüsinasyonlar.

3- Ara sıra veya sık sık hallüsinasyon ya da hezeyanlar, içgörü bozulmuştur; günlük aktiviteleri engelleyebilir.

4- Sürekli hallüsinasyon, veya belirgin psikoz vardır. Kendine bakamaz

3. Depresyon

0- Yoktur

1- Mutsuzluk veya suçluluk dönemleri normalden fazla, ancak gün boyu ya da haftalarca sürmez.

2- Sürekli depresyon hali (1 hafta veya daha fazla).

3- Vejetatif semptomlarla birlikte sürekli depresyon hali (uykusuzluk, anoreksi, kilo

yitimi, ilgi yitimi).

4- Vejetatif semptomlar ve intihar düşünceleri ya da niyeti ile giden sürekli depresyon.

4. Motivasyon / İnisiyatif

0- Normal

1- Eskisinden daha az hakkını savunur, daha pasif.

2- Seçilmiş (rutin olmayan) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

3- Günlük (rutin) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

4- İçe kapanıklık, tam motivasyon yitimi.

II. GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ

“On/off” dönemleri belirtilir.

(5-17. maddeler) Her madde “on” ve “off” dönemleri için ayrı ayrı değerlendirilir.
“on”

ve “off” dönemlerinden neyin kastedildiğinin hasta tarafından anlaşılması sağlanmalıdır. Böylece On

ve Off dönemleri için günlük fonksiyonel yeterliliği hakkındaki sorularınızı yanıtlayabilir.

5. Konuşma

0- Normal

1- Hafif derecede bozulmuştur. Anlaşılmasında güçlük yoktur.

2- Orta derecede bozulmuştur. Bazen tekrarlaması istenir.

3- Ağır derecede bozulmuştur. Sık sık tekrarlaması istenir.

4- Çoğu zaman anlaşılabilir.

6. Salivasyon

0- Normal

1- Hafif, ancak ağızda tükürük birikmesi kesindir; geceleri tükürük akabilir.

2- Orta derecede tükürük birikimi, minimal derece akabilir.

3- Belirgin tükürük artışı ile giden bir miktar tükürük akması olur.

4- Belirgin biçimde tükürük birikimi ve sürekli mendil gereksinimi mevcut.

7. Yutma

0- Normal.

1- Nadiren yutma problemi.

2- Ara sıra yutma problemi.

3- Yumuşak gıda gerektirecek kadar yutma problemi

4- Nazogastrik tüp veya gastrostomi gereklidir.

8. Yazı

0- Normal

1- Hafif yavaşlama veya harflerde küçülme.

2- Orta derecede yavaşlama veya harflerde küçülme; tüm kelimeler okunabilir.

3- Ağır derecede bozulma, kelimelerin tümü okunamaz.

4- Kelimelerin büyük çoğunluğu okunamaz.

9. Bıçak ve Diğer Mutfak Gereçlerini Kullanma

0- Normal.

1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur.

2- Beceriksiz ve yavaş olmasına karşın birçok gıda maddesini kesebilir, kısmen yardım gereksinimi vardır.

3- Gıdalar başkası tarafından kesilmelidir, ancak halen, yavaş bir şekilde yiyebilir.

4- Beslenmede tamamen yardıma muhtaçtır.

10. Giyinme

0- Normal.

1- Biraz yavaş, fakat yardım gereksinimi yoktur.

2- Zaman zaman düğme ilikleme, giysilerin kollarını geçirmede yardım gerekir.

3- Önemli ölçüde yardım gereksinimi vardır, ancak bazılarını yalnız yapabilir.

4- Tamamen yarıim gerekir.

11. Kişisel Temizlik

0- Normal

1- Biraz yavaş, ancak yardım gereksinimi yoktur.

2- Duş ya da banyo yapmasında yardım gerekir, veya çok yavaş olarak yapabilir.

3- Yıkama, diş fırçalama, saç tarama, banyoya gitmede yardım gerekir.

4- Foley sonda veya diğer mekanik araçlara gereksinimi vardır.

12. Yatakta Dönme ve Yatak Örtüleri ile Başedebilme

0- Normal

1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur

2- Yalnız başına dönebilir veya örtüler ile başedebilir/düzeltebilir, ancak büyük ölçüde

güçlük vardır

3- Başlayabilir, fakat tek başına dönemez ya da örtüler ile başedemez/düzeltemez.

4- Yardımsız yapamaz.

13. Düşme (Donma ile İlişkısiz)

0- Yoktur

1- Nadiren düşme.

2- Ara sıra düşme, günde bir kereden az.

3- Günde ortalama bir kere düşme.

4- Günde bir kereden fazla düşme.

14. Yürürken Donma

0- Yoktur.

1- Yürürken nadiren donma; yürümeyi başlatmada tereddüt olabilir.

2- Zaman zaman yürürken donma.

3- Sık sık donma, ara sıra donmaya bağlı düşme.

4- Donmaya bağlı sık sık düşme.

15. Yürüme

0- Normal

1- İlimli güçlük. Kollarını sallamayabilir ya da ayaklarını sürüyebilir.

2- Orta derecede güçlük, ancak hafif destek gerekebilir ya da gerekmez.

3- Yürümede ağır derecede bozukluk, destek gerekir.

4- Destekle dahi hiç yürüyemez.

16. Tremor

0- Yoktur

- 1- Hafif ve seyrek olarak vardır.
- 2- Orta derecededir; hastayı rahatsız eder.
- 3- İleri derecededir; birçok aktiviteyi engeller.
- 4- Çok ağır derecededir, aktivitelerin çoğunu etkiler.

17. Parkinsonizmle İlgili Duysal Yakınmalar

0- Yoktur

- 1- Zaman zaman uyuşma, karıncalanma veya hafif ağrı.
- 2- Sık sık uyuşma, karıncalanma veya ağrı; ızdırap verici ölçüde değil.
- 3- Sık sık ağrılı duyular.
- 4- ızdırap verici ağrı.

III. MOTOR MUAYENE

(18-31.maddeler) Muayene sırasında hastanın içinde bulunduğu durum zemininde her madde değerlendirilir. İlerideki takiplerde hastanın muayenesi günün aynı saatinde ve

hastanın ilaç alma aralıklarına uygun bir zamanda yapılır.

18. Konuşma

0- Normal

- 1- İlimli ekspresyon, diksiyon ve/veya volüm kaybı.
- 2- Orta derecede bozulma: Monoton, dizartrik, fakat anlaşılabilir.
- 3- Belirgin derecede bozulmuştur, anlaşılması güçtür.
- 4- Anlaşılamaz.

19. Yüz İfadesi

0- Normal

- 1- Minimal hipomimi, normal olabilir (Pokerci Yüzü)
- 2- İlimli, fakat yüz ifadesinde kesin olarak azalma vardır.
- 3- Orta derecede hipomimi; dudaklar zaman zaman hafif aralık kalır.
- 4- Yüz ifadesinin ağır derecede veya tam kaybı ile birlikte maske yüz; dudaklar 0.6 cm veya daha fazla aralık kalır.

20. İstirahat Tremoru

0- Yoktur

1- Hafif ve seyrek olarak saptanır.

2- Düşük amplitüdlü ve sürekli ya da orta amplitüdlü, ancak arasıra mevcuttur.

3- Orta amplitüdlü ve çoğu zaman vardır.

4- Yüksek amplitüdlü ve çoğu zaman vardır.

21. Ellerde Aksiyon veya Postüral Tremor

0- Yoktur

1- Hafiftir, hareketle ortaya çıkar.

2- Orta amplitüdlüdür, hareketle ortaya çıkar.

3- Orta amplitüdlüdür, hareketle olduğu kadar postürün sürdürülmesiyle de ortaya çıkar

4- Yüksek amplitüdlüdür, yemek yemesini engeller '

22. Rijidite (Hasta oturur durumda ve gevsek bir haldeyken büyük eklemlerin pasif hareketlerine göre değerlendirilir, dişli çark ihmal edilir)

0- Yoktur

1- Hafiftir veya sadece karşı uzvun hareketi sırasında saptanabilir.

2- Hafif - orta derecededir.

3- Belirgindir, hareketin tüm hareket açıklığı kolaylıkla gerçekleştirilir.

4- Ağırdir, hareketin tüm hareket açıklığı güçlkle gerçekleştirilir.

23. Parmak Vurma (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, başparmak ve işaret parmağını

mümkün olduğunca büyük amplitüdlü ve hızlı olarak birbirine vurur)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir

24. El Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, elini mümkün olduğunca büyük amplitüdü

ve hızlı olarak açıp kapatır)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

25. Ellerin Hızlı Tekrarlayıcı Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak pronasyon ve supinasyon hareketlerini

vertikal ya da horizontal planda yapar)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

26. Ayak Hareketleri (Hasta ayağının tümünü kaldırmak suretiyle topuğunu ardarda yere vurur.

Hareketin amplitüdü yaklaşık 7.5 cm olmalıdır)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

27. Sandalyeden Doğrulma (Hasta arkası düz ahşap veya metal bir sandalyeden kollarını

göğsünde çaprazlayarak kalkmaya çalışır.)

0- Normal

1- Yavaştır; birden fazla girişim gerekebilir.

2- Sandalyenin kolundan destek alarak yapabilir.

3- Sandalyeye tekrar düşme eğilimi vardır ve birden fazla girişim gerekebilir, ancak yardımsız kalkabilir.

4- Yardımsız kalkamaz.

28. Postür

0- Normal erek postür.

1- Tam olarak erek postür yoktur, hafifçe öne eğik postürdedir, yaşlı kişiler için normal

kabul edilebilir.

2- Orta derecede öne eğik postürdedir, kesinlikle anormaldir; bir tarafa doğru hafifçe eğilebilir.

3- Kifozla birlikte ileri derecede öne eğik postürdedir; bir tarafa doğru orta derecede eğilebilir.

4- Postürde aşırı derecede bozuklukla birlikte belirgin fleksiyon vardır.

29. Yürüme

0- Normal

1- Yavaş yürür, küçük adımlarla ayak sürüyebilir, ancak giderek hızlanma (festination) veya öne

eğilme (propulsion) yoktur.

2- Güçlkle yürür ancak pek az yardım gerekir ya da gerekmez; giderek hızlanma, küçük

adımlar veya öne eğilme biraz olabilir.

3- Destek gerektiren ileri derecede yürüyüş bozukluğu.

4- Destekle bile hiç yürüyemez.

30. Postüral Denge (Hastanın ayakları birbirinden hafifçe uzak ve gözleri açık konumda ayakta

duruyorken, omuzlarından ani olarak geriye doğru çekilmesine verdiği yanıt değerlendirilir. Pull Test.

Hasta önceden uyarılır)

0- Normal.

1- Geriye doğru gider, ancak yardımsız toparlanır.

2- Postüral yanıt yoktur. Muayene eden tarafından tutulmazsa düşer.

3- Çok dengesizdir, kendiliğinden dengesini kaybetme eğilimindedir.

4- Destek olmadan ayakta duramaz.

31. Beden Bradikinezisi ve Hipokinezisi (Yavaşlık, kararsızlık, kol sallamada azalma,

amplitüd küçülmesi ve genel hareket fakirliğinin kombinasyonudur.).

0- Yoktur

1- Hareketi temkinli gösteren minimal yavaşlık, bazı kimseler için normal sayılabilir.

Olasılıkla amplitüd azalması mevcut.

2- Hareketin kesinlikle anormal derecede olmak üzere hafif derecede yavaşlığı ve fakirliği ya da

amplitüdünün kısmen düşüklüğü.

3- Orta derecede yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.

4- Belirgin yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.

IV.TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI (Son bir haftaya ait)

A. DİSKİNEZİLER

32. Süre: Diskineziler uyanırken günün ne kadarını kapsıyor? (anamnez bilgisi)

0- Yoktur

1- Günün %1-25'ini

2- Günün %26-50'sini

3- Günün %51-75'ini

4- Günün %76-100'ünü

33. Diskineziler ne kadar özürlülük (disabilite) yaratmaktadır? (Anamnez bilgisi; muayene

ile değişikliğe uğrayabilir.)

0- Özürlülük yaratmaz.

1- Hafif derecede özürlülük

2- Orta derecede özürlülük

3- Ağır derecede özürlülük

4- Tamamen

34. Ağrılı Diskineziler: Diskineziler ne kadar ağrılıdır?

0- Ağrılı diskenizi yoktur

1- Hafif derecededir

2- Orta derecededir

3- Şiddetlidir

4- Ağırdır

35. Erken Sabah Distonisi Varlığı: (Anamnez bilgisi)

0- Hayır

1- Evet

B- KLİNİK DALGALANMALAR

36. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenen "off" dönemi var mı ?

0- Hayır

1- Evet

37. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenmedik "off" dönemi var mı?

0- Hayır

1- Evet

38. Herhangi bir "off" dönemi aniden, örneğin birkaç saniye içinde ortaya çıkıyor mu?

0- Hayır

1- Evet

39. Gündüz uyanık olduğu zaman "off" döneminde geçen ortalama süresi ne kadardır?

0- Yoktur

1- Günün %1-25'i

2- Günün %26-50'si

3- Günün %51-75'i

4- Günün %76-100'ü

C. DİĞER KOMPLİKASYONLAR

40. Hastanın anoreksi, bulantı veya kusması var mı?

0- Hayır

1- Evet

41. Hastanın insonmi veya hipersomnolans gibi herhangi bir uyku bozukluğu var mı?

0- Hayır

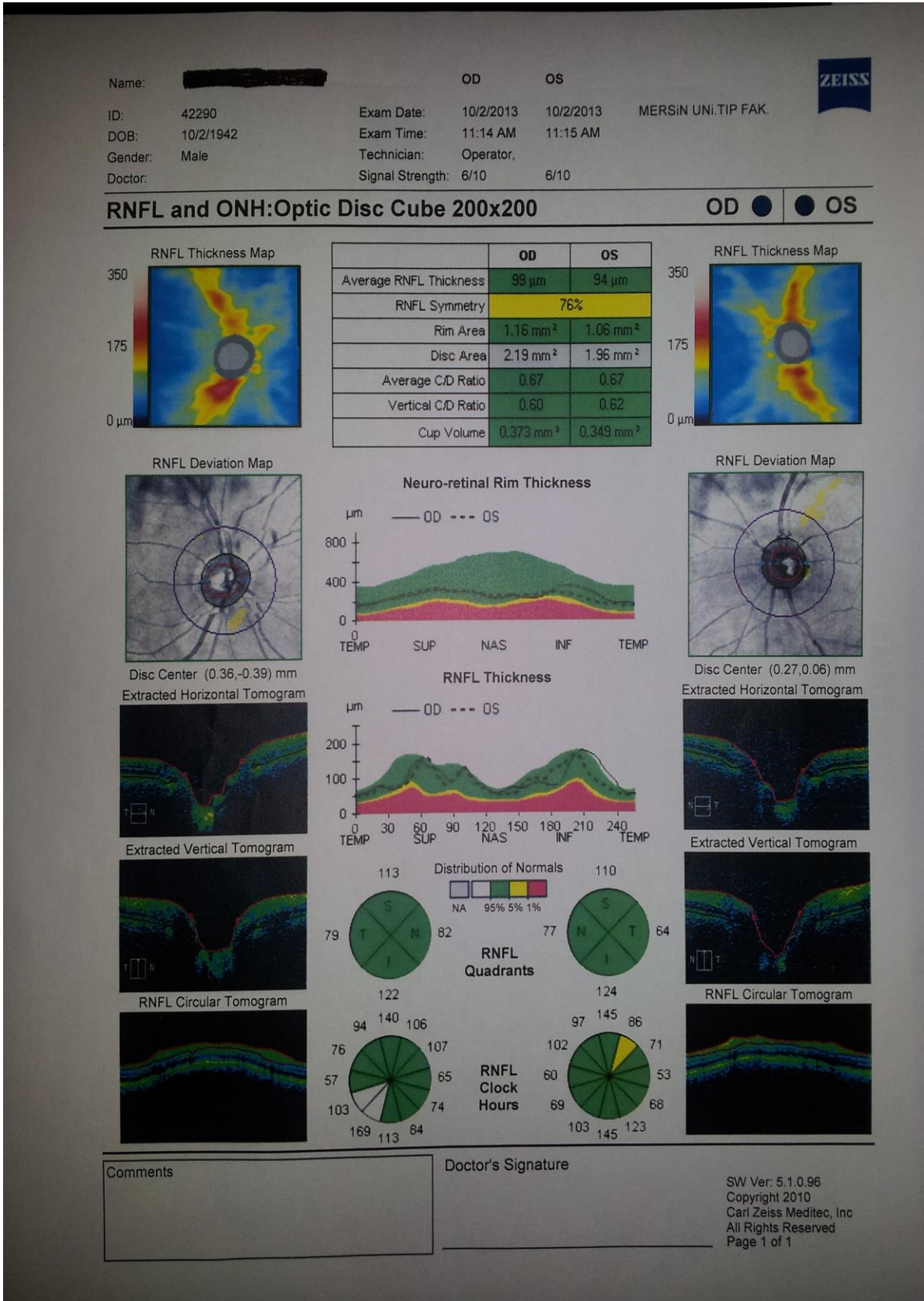
1- Evet

42. Hastanın semptomatik ortostatik hipotansiyonu var mı?

0- Hayır

1- Evet

EK-8. OPTİK KOHORENS TOMOGRAFİ RETİNA İNCELEME ÖRNEĞİ



EK-9. OPTİK KOHORENS TOMOGRAFİ MAKULA İNCELEME ÖRNEĞİ

