



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

## ESANSİYEL TREMORDA İŞİTME KAYBI

Dr. Emiş EKEN  
UZMANLIK TEZİ

DANIşMAN  
Doç. Dr. Okan DOĞU

MERSİN – 2011



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

ESANSİYEL TREMORDA İŞİTME KAYBI

Dr. Emiş EKEN  
UZMANLIK TEZİ

DANIşMAN  
Doç. Dr. Okan DOĞU

Bu tez, BAP-TF DTB (EE) 2009-8TU protokol no'lu proje olarak  
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
desteklenmiştir.

**MERSİN - 2011**

## TEŐEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında; çalıŐma sűresince ve yazım aŐamasında yapıcı ve bilimsel eleŐtirilerini esirgemeyen tez danıŐmanım Sayın Doç. Dr. Okan DOĐU'ya;

Uzmanlık eğitimi sűrecimde mesleki ve akademik alanda yetiŐmemde emeği geçen, saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Aynur Őzge, Prof. Dr. Serhan Sevim, Yrd. Doç. Dr. İ. Arda Yılmaz, Yrd. Doç. Dr. Hakan Kaleağası'na;

Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkılarından dolayı İç hastalıkları Anabilim Dalı, Psikiyatri Anabilim Dalı, ocuk Nűrolojisi Bilim Dalı ŐĐretim Őyeleri'ne;

Tez çalıŐmam sırasında yardımları nedeniyle odyometri laboratuvarında çalıŐan teknisyen arkadaşlarıma, tűm yoğunluğuna karŐın Őneri ve katkılarıyla yardımını ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Murat Őnal'a;

İstatistiksel analizleri yűrűten Mersin Őniversitesi Tıp Fakűltesi Biyoistatistik Anabilim Dalı BaŐkanı Doç. Dr. Bahar TaŐdelen ve AraŐ. Gűr. İter Helvacı'ya;

Birlikte çalıŐmaktan keyif aldığım bűtűn asistan arkadaşlarıma, Nűroloji Bűlűm sekreterlerine ve teknisyen arkadaşlarıma;

Maddi ve manevi destekleriyle her zaman yanımda olan ve beni bugűnlere getiren aileme

TeŐekkűr ve saygılarımı sunarım.

**Dr. EmiŐ EKEN**

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No</b>
ÖZET.....	..5
ABSTRACT .....	..6
GİRİŞ VE AMAÇ .....	..7
GENEL BİLGİLER.....	..9
Tanım.....	..9
Patofizyoloji.....	13
Risk Faktörleri.....	16
Klinik .....	17
Laboratuar Çalışmaları .....	22
Ayırıcı Tanı .....	22
Esansiyel Tremorda Tanı.....	24
Tedavi.....	28
İşitme Fizyolojisi.....	29
İşitme Testleri .....	30
GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	34
BULGULAR.....	39
TARTIŞMA.....	54
SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	63
KAYNAKLAR.....	64
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	76
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	77
TABLolar DİZİNİ .....	78

## ÖZET

Esansiyel tremor (ET) kronik, progresif seyirli, postüral ve kinetik tremor ile karakterize sık görülen nörolojik bir hastalıktır. ET’de serebellotalamokortikal yollarda anormallik olduğu düşünülmektedir. ET ile işitme kaybı arasında ilişki bildiren çalışmalar mevcuttur. ET olgularında gözlenebilen işitme kaybının odyometrik ve beyin sapı incelemelerini değerlendiren herhangi bir çalışmada bildirilmemiştir. Biz bu çalışmada, ET’li hastalarda beyin sapı ve ilgili yapılarda gelişebilecek elektrofizyolojik değişiklikleri incelemeyi amaçladık.

Yaptığımız çalışmada bu ilişkinin araştırılması amacıyla Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine başvuran ardışık 100 ET hastası ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 100 sağlıklı kontrol bireyi çalışmaya alındı. Tüm hasta ve kontrol grubundaki bireylere ayrıntılı anamnez, nörolojik muayene, otolojik muayene, saf ses odyometrisi, timpanometri ve Beyin sapı işitsel cevapları (BERA) yapıldı. BERA; periferden santrale kadar uzanan yol boyunca oluşan işitme ile ilgili patolojilerin belirlenmesinde kullanılan objektif bir yöntemdir.

ET’si olan hastaların yaş ortalaması  $56,38 \pm 16,73$  idi, kontrol grubu bireylerinin yaş ortalaması  $56,47 \pm 16,86$  idi. ET’si olan 19 hasta ve kontrol grubundan 2 sağlıklı birey işitme ile şikayeti olduğunu bildirdi (p değeri =0,003).

Yaptığımız çalışmada ET’li hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında odyometri ve BERA incelemelerinde işitme kaybı açısından anlamlı fark bulunamadı. Bununla birlikte tremor şiddeti arttıkça odyometrik ölçümlerde ve BERA’da işitme kaybının arttığı görüldü. BERA incelemesinde dominant elde tremor şiddeti arttıkça sağ kulak ve sol kulakta V. dalga latansı, sağ kulak I-V ve sağ kulak III-V intermik latanslarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu çalışma bize; ET’li hastalarda beyin sapı düzeyinde fonksiyonel iletiyi bozan bir patoloji olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Esansiyel Tremor(ET), Beyin Sapı İşitsel cevabı (BERA), İşitme Kaybı, Odyometre

## ABSTRACT

Essential tremor (ET) is a common chronic progressive disease, characterized with postural and action tremor. Abnormalities within the cerebello-thalamocortical pathways are thought to be involved in ET. In some studies it was reported that there is an association between ET and hearing loss. There are no studies investigating the audiometric and brain stem examinations of hearing loss that can be seen in ET cases. In this study our goal is to investigate electrophysiological changes that can occur in brain stem and related structures.

In this study, 100 sequent ET patients who had referred to Mersin University Faculty of Medicine Neurology Department, and 100 healthy individuals that are equivalent in terms of age and gender were conducted to investigate this association. Detailed medical history, neurologic examination, audiologic examination, pure tone audiometry, tympanometry and Brain-stem Electric Response Audiometry (BERA) analyses were applied to all patients and controls. BERA; is an objective procedure that can be used to determine hearing problems that occurs in tract between peripheral and the central portion.

The mean age of patients' with ET was  $56.38 \pm 16.73$ , and mean age of individuals in control group was  $56.47 \pm 16.86$ . 19 of the patients with ET, and 2 healthy individuals from control group had hearing problems ( $p = 0,003$ ).

In this study there were no significant difference found in audiometric and BERA examinations in terms of hearing loss between ET group and control group. Furthermore; in audiometric and BERA analyses, an increase in hearing loss found correlated with increase of tremor severity. In BERA analysis, it is found that there is a statistically significant difference with the increase of tremor severity at the dominant hand with: V. wave latencies of the right and left ear; I-V interpeak latencies of the right ear and III-V interpeak latencies of the right ear. This study shows that there can be an impairment inhibiting the functional transmission in brain stem of patients with ET.

**Keywords:** Essential Tremor (ET), Auditory Brain Stem Response (BERA), Hearing loss, Audiometry

## GİRİŞ VE AMAÇ

ET kronik, progresif seyirli, postüral ve kinetik tremoru içeren nörolojik bir hastalıktır. En sık görülen hareket bozukluğudur, en belirgin özelliği kollarda gözlenen 4-12 Hz kinetik tremordur<sup>1</sup>.

Hastalığın prevalansı ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte, prevalansı %0.01-%5 arasında değişmektedir<sup>2</sup>. ET bazı vakalarda genetik geçiş gösterebildiği gibi bazı vakalarda sporadik olarak da görülebilir<sup>3</sup>. Aile öyküsü olan bireylerin ET geliştirme olasılığı kontrollerden daha fazla bulunmuştur<sup>4</sup>.

ET, yaşam süresini kısaltmaz fakat ileri evrelerde istemli hareketler aşırı titremeden dolayı oldukça kısıtlanarak fonksiyonel kayba neden olabilir<sup>5,6,7</sup>.

Klinik özellikleri tremor, diğer motor belirtiler ve nonmotor belirtilerden oluşur. ET, heterojen bir bozukluktur. Hastalarda tremor farklı lokalizasyonlar göstermekte, hastaların ilaç tedavilerine verdikleri yanıt aynı olmamakta ve altta yatan etyoloji ile nöropatolojik değişiklik biçimleri değişkenlik göstermektedir<sup>3,8,9,10</sup>.

Hastalığın yüksek prevalansına rağmen patofizyolojisi tartışmalıdır. Bir çok çalışmada ET'nin inferior olivar nükleus, nükleus ruber ve dentat nükleus ortasında yerleşen Guillan Mollaret üçgenindeki anormallikler nedeniyle ortaya çıktığına dair destekleyici veriler elde edilmiştir<sup>11,12</sup>.

ET patofizyolojisinde adı geçen 'olivo-serebello-talamokortikal döngü' ve serebellar hiperaktivite fizyolojik olarak talamusun ventral intermedial nükleusunun stimülasyonu ile baskılanmaktadır<sup>13</sup>.

ET tanısı hikaye ve nörolojik muayene ile konur. ET tremor için tedavi seçenekleri farmakolojik tedaviler, cerrahi tedaviler ve diğer modalitelerden oluşmaktadır<sup>6</sup>.

ET ile işitme kaybı arasında ilişki olduğunu bulgulayan çalışmalar mevcuttur<sup>14,15,16</sup>. Ondo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ET hastaları kontrol bireyleri ve parkinson hastaları ile karşılaştırıldığında ET'li hastalarda artmış işitme bozukluğu olduğu gözlenmiştir<sup>14</sup>. ET'li olgularda işitme kaybına neden olabilecek patofizyolojik mekanizma açıklık kazanmasa da Ondo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ET olgularında işitme kaybının ellerdeki tremor

ile orantılı olduğu ve ET'un ve işitme kaybının her ikisinin de ventral talamusda gelişmiş olan bir patolojiye bağlı olarak ortaya çıkmış olabileceği ileri sürmüştür<sup>14</sup>.

Benito-Leon ve arkadaşlarının yaptığı epidemiyolojik bir çalışma, 248 ET olgusundan 96'sı (%38.7) işitme bozukluğu bildirmiş, 4,669 kontrol bireyinden ise 1,371'i (%29.4) bildirmiştir, (p=0.002)<sup>15</sup>.

Elan Louis ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada 94 ET hastasından 20'sinde (%21.3) işitme kaybı şikayeti olup, bunların 18'i (%26.9) 70 yaş ve üzeri hastalardır. Bu 18 hastanın tamamı işitme cihazı kullanmakta olduğu öğrenilmiştir<sup>16</sup>. Biz de çalışmamızda ET ile işitme azlığı arasında ilişki olup olmadığını saptamayı amaçladık.

ET'de ventral talamusun anormal uyarılmasından şüphelenilmektedir. Bu sebeple hem işitme azlığı hem de ET'nin ventral talamustaki fizyolojik perturbasyona (düzensizliğe) bağlı olduğu düşünölmektedir Ancak talamusa ve patogeneizde yer aldığı düşünölen adı geöen anatomik yapılara komşuluğu temel alınarak beyin sapı yapılarına yönelik elektrofizyolojik bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada ET olgularında işitsel yolağı oluşturan yapıların elektrofizyolojik değişiklikleri ve bu değişikliklerin klinik bulgularla ilişkisini incelenmesi amaçlanmıştır.



## GENEL BİLGİLER

### Tanım

Tremor bir vücut parçasının ritmik, istemsiz, ossilator hareketidir. Toplumda en yaygın görülen hareket bozukluğudur. Agonist ve antagonist kasların alternan veya simultan olarak kontraksiyonu sonucu ortaya çıkar<sup>17,18</sup>.

Fizyolojik tremor kasılan kas gruplarının hepsinde görülen; uyanıklıkta ve uykunun bazı safhalarında devam eden aksiyon tremorudur. Düşük amplitüdüdür ve frekansı 8-13 Hz'tir<sup>19,20</sup>. Bu tremor en iyi kollar ileri doğru uzatılarak parmakların açıldığı pozisyonda belirir. Fizyolojik tremor normalde fark edilemez, ancak anksiyete, ilaç ya da alkol kullanımının kesilmesi veya belirli metabolik rahatsızlık durumlarında geçici olarak şiddetlenir. Fizyolojik tremor bazı metabolik bozukluklar (hipertiroidizm, hiperkortizolizm, hipoglisemi), feokromasitoma, alkol ve diğer sedatif ilaçların geri çekilmesi, lityum, nikotinik asit, ksantin ve kortikosteroid gibi bazı ilaçların etkisi, aşırı fiziksel egzersiz, yoğun korku ve endişenin sonucunda artarak artmış fizyolojik tremor (AFT) adını alır<sup>17,20</sup>. AFT, ET ile en sık karıştırılan tremor tipidir. Kollar, bacaklar ve seste de gelişebilmesine rağmen başta gelişmiyor olması tipiktir<sup>21</sup>. ET ile sık karıştırılmasının nedeni birinci basamak tedavi ajanlarına iyi yanıt vermesi ve alkol yanıtının iyi olmasıdır<sup>13,20</sup>.

Patolojik tremor belli kas gruplarında görülür. Sadece uyanıklık durumunda mevcuttur. Çoğu tipinde frekansı 4–7 Hz'dir veya fizyolojik tremorun yarısı hızındadır. Klinik değerlendirme frekans, amplitüd, ritmisite, hareket, postür ve gevşeme ile ilişkisi değerlendirilerek yapılır. Bu değerlendirme tremoru; fasikülasyon, duyusal ataksi, myoklonus, asteriksis, klonus gibi durumlardan ayırır<sup>22</sup>.

### Tremorun Değerlendirilmesi<sup>18</sup>

Tremor başlıca şu şekillerde değerlendirilebilir:

**1. Fizyolojik testler:** Akselometri, Elektromyografi (EMG)

**2. Subjektif klinik yöntemler:** Tremor değerlendirme ölçekleri, Arşimed spirali çizme, el yazısı.

### 3. Disabilite ve hayat kalitesi değerlendirme ölçekleri

Tremorun değerlendirilmesi ile tremor tipi tespit edilir ve etyolojiye yönelik araştırmalara gidilir. Arşimed spirali çizdirme ve yazı yazdırma, ET'de tremorun değerlendirilmesinde kullanılabilir. Bunlar erken evrelerde tremoru saptayamazlar, fakat günlük hayatta uygulanabilen pratik testler olduğundan yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>19</sup>.

#### Tremor Sınıflandırılması<sup>18</sup>

**1. İstirahat tremoru** Bir vücut parçası yerçekimine karşı tamamen desteklendiği ve istemli kas kasılması olmadığı durumda gözlenen tremordur. Tremor istemli hareketin başlamasıyla azalır veya kaybolur<sup>23</sup>.

**2. Aksiyon tremoru:** İstemli kas kasılması sırasında ortaya çıkar. Tipik olarak tremor, kollar gevşek bırakıldığında kaybolup kaslar aktif hale getirilince belirir. Hareketin daha dikkatle yapılması istendiğinde belirginleşir.

**a. Postural tremor:** ekstremitenin yerçekimine karşı bir postürü devam ettirmesi esnasında ortaya çıkar. (örneğin kollar gergin olarak eller öne uzatıldığında)

**b. Kinetik tremor:** kasların istemli olarak kasılması sırasında oluşur. Amaca yönelik veya amaca yönelik olmayan hareketlerde olabilir

Basit kinetik tremor için hareketin hedefe yönelik olması gerekmez<sup>20,24</sup>. Hareketin başlangıcında (inisiyal), hareket boyunca (dinamik) veya sonuna doğru (intansiyonel) ortaya çıkabilir ya da belli görevler esnasında görülür. Postural tremordan daha fazla özürülüğe neden olur. Muayenede bir bardaktan diğerine su aktarma, bardaktan su içme, kaşıkla su içme, parmak burun testi, spiral çizme, isim yazma gibi yöntemler kullanılabilir. Bunlar her iki kola da uygulanmalıdır<sup>25</sup>.

İntansiyonel tremor kinetik tremorun özel bir şeklidir. Ekstremiteler inaktifken ve istemli hareketin ilk kısmında yoktur ancak aksiyon devam ettikçe veya harekette ince ayarlamalar gerektiğinde (parmak burun testi) ortaya çıkar. Hareketin sonuna doğru tremorun amplitüdü artar. Önemli bir özelliği dikkat gerektiren ve planlanmış hareketler sırasında ortaya çıkmasıdır. Frekansı 5

Hz'den düşüktür. Dentat nukleus ya da superior serebellar pedinkülün hasarı sonucunda veya alkole bağlı serebellar dejenerasyon durumlarında görülebilir. Ek olarak dismetri, disdiadokokinezi, nistagmus, diz topuk testinin ve parmak burun testinin bozuk olması gibi serebellar bulgularla birlikte<sup>5,13,26</sup>.

**c. Task spesifik kinetik tremorda** ise oldukça spesifik olan belirli hareketler sırasında oluşan tremordan bahsedilir (örneğin piyano çalma)<sup>20</sup>.

**d. İzometrik tremor** sabit ve sert bir nesneye karşı oluşan direnç sırasında gelişen tremordur(örneğin eller yumruk yapıldığında, duvar itilirken).

### **Esansiyel Tremor**

Esansiyel tremor (ET), çoğunlukla üst ekstremitelerin ve başın postural ya da kinetik tremoru ile karakterize olan ve erişkinlerde en sık görülen hareket bozukluğudur<sup>23</sup>.

En önemli motor özelliği kollar ve kranyal yapılar (boyun, ses) dahil olmak üzere vücudun birkaç bölgesini tutabilen 4-12 Hz'lik tremorun varlığıdır. ET'nin tek semptomu olan bir bozukluk ya da birden fazla semptomu olan heterojen bir bozukluk olup olmadığı konusunda bazı tartışmalar vardır. Fakat bugün için ET'nin; en belirgin semptomun kollardaki tremor olduğu kronik, ilerleyici ve dejeneratif bir beyin hastalığı olduğu düşünülmektedir<sup>1,25,27</sup>. ET'nin majör özellikleri konusunda hemfikirdir olursa da, birkaç özelliğine ilişkin birçok tartışma vardır. Bunun nedeni klinik tanısal kriterler üzerinde görüş birliği olmaması, hastalığın ilk safhalarında tanısının güç olması ve popülasyonda çok sayıda farklı tremor bulunmasıdır.

### **Epidemiyoloji ve Sosyodemografik Özellikler**

ET'nin epidemiyolojisi kesin olarak belirlenmiş değildir. Bunun nedeni; hastalığın klinik belirtilerinin nispeten sınırlı olmasından, temel klinik belirtinin merkezi ve periferik sinir sistemindeki birçok bozukluğun bir özelliği olma olasılığının bulunmasından, kollarda beliren kinetik tremorun yaşlanan nüfusta belli bir dereceye kadar normal karşılanmasından ve ET'nin klinik tanısını

geçerli hale getirecek herhangi bir testin mevcut olmamasından kaynaklanmaktadır<sup>1,28,29,30</sup>.

Yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışma sonunda elde edilen prevalans değeri %0.008 ile %22 arasında değişmektedir<sup>31</sup>. ET prevalansı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Prevalanstaki bu çeşitlilik hastaların hastaneye müracaatlarındaki kısıtlılık ve tanı kriterlerinin farklılığına bağlanmıştır. Buna rağmen, eğer bu çalışmaları, ET'nin nasıl tanımlandığının belirtildiği ve popülasyona dayalı olan çalışmalarla sınırlarsak, prevalans değeri %0.4–3.9 arasında olmaktadır<sup>31</sup>.

Ülkemizde popülasyona dayalı yapılan, tüm bireylerin nörolog tarafından muayene edildiği bir çalışmada 40 yaş ve üzeri bireylerde ET prevalansı %4 olarak bulunmuştur<sup>32</sup>. Bir diğer çalışmada 18 yaş üstü popülasyonda prevalans %3,09 bulunmuştur<sup>33</sup>.

Hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkmakla birlikte çoğunlukla 20 ve 60 yaşlarında tanı almaktadır. ET görülme sıklığı yaşla beraber artar. Hastalık her iki cinsi eşit olarak etkiler. Kadın erkek oranını 0,5 ve 0,71 bulan ve iki cinsiyet arasında eşit sıklıkta görüldüğünü bulan yayınlar vardır<sup>34,35</sup>. ET'de aile öyküsü %17 ile %100 arasındaki değerlerde bildirilmiştir<sup>36</sup>.

Hastalık kendiliğinden ya da kalıtsal olarak ortaya çıkabilir. Yakın geçmişte yapılmış bir çalışmada ET'li bir hastanın birinci dereceden akrabasının bu bozukluğu geliştirme ihtimalinin kontrol grubunkinden 5 kat daha fazla olduğu görülmüştür<sup>4</sup>. Kalıtsal olgularda transmisyon biçiminin genellikle otozomal dominant olduğu düşünülmektedir. Fakat kalıtım biçiminin değişken olduğu yönünde birtakım kanıtlar da vardır<sup>37,38</sup>.

### **Mortalite**

ET hastalarında mortalite ile ilişkili herhangi bir prospektif çalışma yoktur. ET görülen hastalar ile kontrol bireylerinin karşılaştırıldığı boylamsal bir retrospektif çalışmada her 2 grup arasındaki yaşam süresi benzerlik göstermiştir<sup>39</sup>.

## Patofizyoloji

Hastalığın yüksek prevalansına rağmen patogenezi hala bilinmemektedir<sup>6</sup>. ET'nin patofizyolojisi üzerine yapılan hipotezler hayvan modelleri, çevresel risk faktörleri ile ilgili çalışmalar, görüntüleme çalışmaları, genetik ve nöropatolojik çalışmalara dayanmaktadır<sup>40</sup>.

ET'de tremor oluşumunda rol alan osilatör oluşumun tek bir anatomik yapı olmadığı, birden fazla yapı ya da devrenin birlikte oluşturduğu bir oluşum olduğu düşünülmektedir<sup>26</sup>.

Bazı kanıtlar bu hastalığın nörodejeneratif olabileceğini düşündürmektedir. Bunlardan ilki ET'nin klinik olarak ilerleyici olmasıdır. İkincisi, bazı olgularda hafif düzeyde koordinasyon bozukluğu, yürüme ataksisi ve baş tremoru altta yatan patolojik sürecin durağan olmadığını, aksine yayılımcı olduğunu göstermektedir. İlerlemiş olgularda istirahat tremorunun başlaması da, patolojik sürecin bazal gangliaya ilerlediğini düşündürmektedir<sup>6,41</sup>. Üçüncüsü, MRS çalışmaları N-asetil L aspartat/kreatin oranının serebellar kortekste ET olgularında kontrol olgularına göre azalma olduğunu göstermiştir<sup>42</sup>. N-asetilaspartatın toplam kreatine oranı sinirlerin zarar görmesi ya da hücrelerin ölmesi durumunda azalmaktadır. Bu sonuçlar serebellar kortikal düzeyde nöronal kayıp veya disfonksiyonla uyumlu olduğunu desteklemiştir<sup>42,43,44</sup>.

ET'nin oluşumu ve yayılımında serebellumun yer aldığını öne sürülmektedir<sup>45</sup>. Deuschl ve arkadaşları ET'li olguların %25'inde ılımlı intansiyonel tremorun olduğunu rapor etmişlerdir<sup>45,46</sup>. İntansiyonel tremoru olan ET'li hastalarda aynı zamanda disdiadokokinezi, tandem yürüyüşte zorluk ve ballistik kol hareketleri gibi diğer serebellar bulguların da olduğu belirtilmiştir. Ancak ET'li hastaların muayenelerinde saptanan okülomotor bulguların serebellar hastalıklarda saptanan okülomotor bulgulardan farklı olması serebellumun ET patofizyolojisinde tek başına rol alamayacağını düşündürmüştür<sup>47,48,49,50</sup>.

Birçok çalışmada ET'de gözlenen tremorun rubral nükleus, olivar nükleus ve serebellum arasında bulunan ve Guillain Mollaret üçgeni olarak isimlendirilen alanda oluşan anormal fonksiyona sahip santral osilatöre bağlı olarak ortaya çıkmış olabileceği düşünülmektedir<sup>47</sup>. ET'li hastalarda inferior olivar nükleustan

kaynaklanan osilasyonların serebellum yoluyla vestibulospinal, retikülospinal ya da rubrospinal yolla iletildiği düşünülmektedir<sup>40</sup>.

ET'li hastalarda yapılan PET çalışmalarında bilateral oliver nukleusta glukoz kullanımının artışı ve bilateral serebellum, red nukleus ve talamusta kan akımı artışı gösterilmiştir. PET çalışmalarında ayrıca bazal ganglionlarda fluorodopa alımı kontrollerin %10-13 altında bulunmuştur. Fonksiyonel MRG çalışmaları bilateral serebellar hemisferler, dentat nukleus, red nukleus ve kontrateral globus pallidus, talamus ve primer sensorimotor kortekste kan akımında artışı göstermiştir<sup>51</sup>.

ET oluşumunda serebellum tutulumuna ek olarak serebral korteksin de rol oynadığına ilişki bazı kanıtlar mevcuttur. ET'de olivo-serebellar-talamokortikal devre tutulumu PET ile ölçülen serebral kan akımı değişiklikleri ile desteklenmiştir. Ventral intermedial nukleusun cerrahi lezyonu ile ET'de tremorun baskılanması talamokortikal yolların patogenezdaki rolüne işaret etmektedir<sup>52</sup>. Bu durum talamusun serebellar uyarının iletiminde aksamaya neden olarak patogeneзде rol oynayabileceğini düşündürmüştür<sup>40,53</sup>. PET çalışmasında inferior olivar nukleusta hipermetabolizma saptanması inferior olivar nukleusun ET patofizyolojisindeki rolünü desteklemiştir<sup>43</sup>.

Hua ve arkadaşlarının talamotomi sırasında yaptıkları analiz ön koldan kaydedilen EMG aktivitesi ile talamik aktivite arasında anlamlı bir ilişkiyi göstermektedir. Bununla birlikte harmalin ile ET benzeri tremor oluşturulan rat ve kedilerde yapılan elektrofizyolojik incelemeler tremor frekansı ile inferior olivar nukleus nöron ateşleme frekansı arasında senkronizasyon olduğunu göstermiştir<sup>47,54,55,56</sup>.

## **Patoloji**

ET olgularında yapılan postmortem incelemeler sınırlı sayıdadır ve heterojen bir görünüm sergilemektedir<sup>57</sup>.

Louis'in 2005-2007 yılında yapmış olduğu ET'li 33 vakalık postmortem çalışmasında, patolojik olarak tanımlanmış 2 farklı ET hastası alt grubu bulunduğunu göstermektedir. Vakaların 3/4'ünde serebellar dejeneratif değişikliklerle giden tip, 1/4'ünde beyin sapında lewy cismi olup serebellumun

korunduğu tip gözlenmiştir. Serebellar dejeneratif değişikliklerle giden tipinde torpido (Purkinje hücre aksonlarının şişmesi) sayısında artma ve aşırı olmayan purkinje hücre dejenerasyonu gözlenmiştir<sup>45</sup>. Öte yandan, hastaların küçük bir kısmında da nispeten zarar görmemiş serebellumla giden beyin sapı Lewy cisimcikleri (yoğun olarak lokus seruleusta) bulunmuştur. Bazı ET olgularında Lewy cisimciği varlığı ilginç bir durumdur ve ET ile PH arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. Epidemiyolojik bir açıdan bakıldığında, bu durum aynı çevresel etmenlerin her iki hastalığı da tetiklediği ihtimalini doğurmaktadır<sup>45,58,59</sup>.

Louis ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada Locus Coeruleus (LC) düzeyindeki Lewy cisimciklerine işaret edilmiştir. Burası norepinefrinin kaynağıdır. LC hasarı LC'nin inhibitör purkinje hücreleri üzerindeki stimülatör etkinliğini azaltacaktır<sup>59</sup>. ET olgularında PH'nin aksine substantia nigra patolojik değişikliklere rastlanmamıştır<sup>58</sup>.

Lorenz ve arkadaşları tarafından yapılan 10 olguluk ET grubunun incelemesi sonucunda serebellumda torpido hücre sayısında artış ve beyin sapında yoğunlaştığı gözlenen Lewy cisimciklerine işaret etmektedir<sup>5</sup>.

Postmortem bulgular göstermemesine rağmen serebellum, talamus ve beyin sapı tutulumu düşünölmektedir<sup>12,22,60,61</sup>.

Çeşitli çalışmalarda ET'li hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında beyin omurilik sıvısındaki GABA, glisin ve serin konsantrasyonu kontrollerden daha düşük, glutamate ise hafif artmış olarak bulunmuştur<sup>62</sup>.

Farklı çalışmalarda alkol, benzodiazepin gibi GABA'erjik mekanizmalar ile çalışan ilaçların tremoru baskıladığı gözlenmiş ve bozulmuş GABA'erjik transmisyonun patogeneizde rol alabileceği ileri sürölmüştür<sup>60</sup>. Jankovic ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma GABAA reseptör  $\alpha 1$  subunitinin ET için potansiyel oluşturduğu ileri sürölmüştür<sup>63</sup>.

Yapılan çalışmalarda beynin bazı bölgelerinde kontrollerle karşılaştırıldığında noradrenalin konsantrasyonlarının yüksek olduğu gösterilmiştir. Noradrenalin konsantrasyonu lokus seruleus'ta beş kat, dentat nukleus'ta 130 kat, serebellar korteks'te iki kat yüksek bulunmuştur<sup>19</sup>.

## **Risk Faktörleri**

### **Risk Faktörleri ve Etiyoloji**

Epidemiyolojik çalışmalarda ET'ye ilişkin birtakım risk faktörleri belirlenmiştir Birinci risk faktörü yaştır. Yaşın artmasıyla birlikte ET insidans ve prevalansının arttığı gösterilmiştir<sup>30,31,32,39</sup>.

İkincisi etnik kökendir. Topluma dayalı iki çalışmada Afrikan Amerikalılara oranla beyaz ırktaki kişilerde prevalansın daha yüksek seyrettiği görülmüştür. Yine başka bir çalışmada beyaz ırktaki bireylere, Afrikan Amerikalılara göre 5 kat daha fazla ET tanısı konulduğunu göstermiştir<sup>64,65,66</sup>.

Üçüncüsü aile geçmişidir. Genetik etmenler ET etiyojisinde önemli olarak görülmüştür ayrıca hastalık aile öyküsü olanlarda daha şiddetli olabilir<sup>3,37,67,68</sup>.

ET bazı vakalarda otozomal dominant geçiş gösterebildiği gibi bazılarında da sporadik olarak görülür. Birçok çalışmada hastaların %50-70'inin ailesinde ET bulunduğu tespit edilmiştir. Bunların yaklaşık %50'sini de birinci derece akrabalar oluşturmaktadır<sup>3</sup>. Tremor şiddeti ve başlama yaşı konusunda aile içi farklılıklar bulunmuştur<sup>4</sup>. Akrabalardaki tremor çoğunlukla, yanlış bir şekilde yaşlanma, stress, sinirlilik, Parkinson hastalığı, alkolizm, eşlik eden bir hastalık veya ilaçlara bağlanmaktadır.

ET'yi tetikleyen özgül genler henüz belirlenememiştir, tespit edilen üç şüpheli lokus bulunmaktadır. ETM1 veya FET 3q13.1, ETM2 2p22-p25, ETM3 6p23 kromozomu üzerinde yer almaktadır<sup>37,38,63,68,69</sup>. Bazı araştırmacılar, ET görülen ailelerde ET ile bu kromozomlardan herhangi birinin bağlantısının bulunmadığını göstermiştir. Bu da genetik bir heterojenliğin varlığına işaret etmektedir<sup>69</sup>.

Birçok ailede otozomal dominant bir patern saptanmıştır. Genetik incelemeler penetransın 65 yaş civarında tamamlandığını desteklemektedir Öte yandan çocuklukta başlayarak kalıcı da olabilir<sup>30,41,70</sup>.

Çoğu olgu serilerinde ET hastalarının büyük kısmında etkilenmiş bir akrabanın olmayışı ve prevalansın yüksek olmasına karşın genetik çalışmalarda belirgin bir korelasyon saptanmaması çevresel faktörlerin de etiyojik olarak



önemli olduğunu düşündürmektedir<sup>3</sup>. Tanner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada monozigotik ikizlerde konkordansın %60 olduğu bulunmuştur<sup>67</sup>. Ancak Danimarkalı ikiz kayıt sisteminden sağlanan 92 ikizi kapsayan bir çalışmada, konkordans oranı monozigotik ikizlerde %93, dizigotik ikizlerde %29 olarak bulunmuştur<sup>71</sup>. Aile içinde tremorun başlama yaşı ve şiddetindeki farklılıklar olması nedeniyle çevresel faktörlerin, altta yatan hassas genotipler için değiştirici görev yapabileceği düşünülmüştür<sup>6</sup>.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda çevresel faktörler olarak karbolin alkalidler ve kurşun gösterilmiştir. Harmine ve harmalinin bulunduğu beta karbolin alkaloidleri yüksek tremorojenik kimyasallardır. Her ikisinin de vücutta endojen ve eksojen olarak varlığı bilinmektedir.  $\beta$  karbolin alkaloidleri hayvansal proteinlerin yapısında bulunur; etin uzun süre yüksek ısıda sıcaklıkta pişirilmesi ile ortaya çıkar. Yapılan bir çalışmada, harmin ve harman ET olgularının kanında kontrol bireylerine oranla daha yüksek bulunmuştur. ET'li hastalarda bu maddelerin yüksek olmasının sebebinin diyetle alımlarının artmasına, endojen sentezininin artmasına veya metabolizmalarının azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir<sup>48,72,73,74,75</sup>. Harmalinin inferior olivede nöronlarda senkronize ritmik boşalmalara sebep olduğu gösterilmiştir<sup>76</sup>.

ET patofizyolojisi ile ilgili diğer bir çalışmada ise, kanda tremorojenik bir madde olan kurşun konsantrasyonunun kontrol bireylerine oranla ET görülen hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür<sup>72</sup>. Günümüzde kurşun ve  $\beta$  karbolinler dışında birçok tremor oluşturduğu ileri sürülen diğer toksik maddeler (tütün, toluen, metanol, n-hekzan, karbon disulfid, organoklorid) araştırma aşamasındadır<sup>3,77</sup>.

## **Klinik**

ET ilerleyici bir bozukluk olmasına rağmen, bu konuda çok az uzun süreli takibe dayalı veri vardır. Hastalık üzerinde yapılan çoğu çalışma ya anekdot niteliğinde olmakta ya da hastaların belli bir süre takibine dayanmaktadır<sup>78</sup>.

## Lokalizasyon

ET'nin temel klinik bulgusu; el ve önkolun bilateral postural ve kinetik tremorudur. ET'de rastlanan kinetik tremor temel olarak intansiyonel tiptedir ve tartışmalı da olsa kinetik tremorun postural tremordan daha fazla görüldüğü düşünülmektedir. Geç dönemde istirahat tremoru da eklenebilir. Yapılan çalışmalarda yaklaşık 5 hastadan 1 tanesinde istirahat tremoru olduğu tespit edilmiştir. Bu durum en az iki aktivite (ayakta durma, yürüme veya oturma) esnasında ortaya konmuştur. İstirahat tremorunun temelinde yatan mekanizma henüz tam olarak açıklanamamaktadır. Bu durumun sebebinin bazal ganglion tutulumu olduğu düşünülmektedir<sup>79</sup>.

Tremor frekansı 4-12 Hz arasında olup yaş ile ters orantılıdır İleri yaşlarda tremor frekansı genellikle bu değerler arasındaki düşük değerlerde görülür. Tremor genellikle simetrik (%55-75) veya hafif asimetric olabilir ancak hastaların yaklaşık %15'inde ilk olarak dominant elde ortaya çıkabilir<sup>6,80</sup>.

ET'de ikinci en sık etkilenen vücut parçası baştır. Baş tremoru posturaldir, baş desteklendiğinde kaybolur. Baş tremoru genellikle, kol tremoru başladıktan birkaç yıl sonra gelişir ve bunun tam tersinin olması (tremorun baştan kollara doğru yayılması) oldukça olağandışı bir durumdur<sup>81</sup>. Baş ve kol tremoru birlikte görülen bireylerin oranı %34-53 olup bu oran çalışmada kullanılan örnekleme göre değişmektedir<sup>34,81,82</sup>. El tremorunun yokluğunda baş tremoru pek görülmez. Çoğu çalışmada, izole baş tremoru (eşlik eden kol tremoru yokken) hastaların %1-10'unda ortaya çıkıp nadir olarak görülmektedir<sup>81</sup>. Ekstremitelerde başlayan tremorun ilerleyerek başa yayılma oranı %30-50'dir<sup>28</sup>.

Baş tremoru kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha sık gözlenmektedir. İzole baş tremoru durumunda boyun ağrısı da varsa spazmodik tortikollis ile ilişkili distonik tremor olabileceği de akılda tutulmalıdır. ET'de baş tremoru horizontal (no-no tremor) veya vertikal (yes-yes tremor) şekilde olabilir. Konuşma ve yazma ile ortaya çıkabilir. %15 oranında ise devamlı özelliktedir. Dil ve yumuşak damak etkilenmişse dizartrik konuşma görülebilir<sup>7,18</sup>. ET'li bazı hastalarda dişli çark benzeri rijidite görülebilir (Froment belirtisi). Bu bulgu parkinsonizmde görülen rijidite ile karıştırılmamalıdır<sup>18</sup>.

## **İstirahat tremoru**

Bazı ET hastalarında istirahat tremoru gözlenebilmektedir<sup>82</sup>. Üçüncül bir merkezde, hastaların %18.8'inde istirahat tremoru gözlenmiştir<sup>79</sup>. İstirahat tremoru olan ET'li hastalarda, olmayanlara göre hastalık süresi daha uzun ve hastalık daha şiddetlidir. ET görülen hastalarda istirahat tremorunun nedeni ile ilgili birtakım olasılıklar bulunmaktadır. Bunlardan ilki, hastalığın şiddetli, uzun süreli ve dissemine olduğu kişilerde ET'ye neden olan patolojik sürecin serebellum dışındaki motor sistemlere kadar yayılmış olabileceğidir (Bazal ganglionlar ve bağlantılarını içerebilir). İkinci olasılık hafif derecede PH'nin gözden kaçırılmış olmasıdır. Diğer bir olasılık, bazı hastaların kollarını tam dinlenme pozisyonuna koymamalarıdır; postural bir tremor kendini istirahat tremoru olarak da gösterebilir<sup>79</sup>.

## **İyileştiren ve Kötüleştiren Faktörler**

Tremorların çoğu gibi ET de emosyonel durum, yorgunluk ve efor ile kötüleşir. Tremor amplitüdü heyecan, açlık, yorgunluk ile artar; istemli kontrol ve el becerisi gerektiren durumlarda baskılanabilir<sup>6</sup>. Uykuda ve ekstremitenin tam olarak istirahat haline alınmasıyla tremor kaybolur. ET'li olguların 2/3'ünde anksiyetenin kötüleştirici, alkolün ise iyileştirici etkisi tanımlanmıştır. Birçok hasta, tremorun alkollü içecek kullanımı ile geçici olarak baskılandığını ifade eder<sup>17,76,83</sup>.

Az miktarda alkol alımı tremorun geçici olarak rahatlamasına yol açar. Diğer tremor tipleri de alkol alımıyla azalabilir. Ani başlangıçlı ve diğer patolojik bulguların eşlik ettiği tremor durumlarında diğer tanılar düşünülmelidir. Özellikle alkol kesilmesinde ortaya çıkan tremor, ET'ye çok benzer<sup>18</sup>.

Fenomenolojik olarak ET'ye benzeyen PH postural tremoru bazı araştırmacılarca eş zamanlı bulunan ET'ye bağlanmıştır. ET ve PH birlikteliğinin tanınması zor olabilir. ET'de olduğu gibi kolların öne uzatılması ile hemen görülenin tersine PH'nin reemergent tremoru genellikle saniyelere süren bir gecikmeden sonra belirir<sup>84</sup>. Ayrıca PH ile ilişkili postural tremor çoğunlukla levodopaya yanıt verir oysa ET'nin postural tremoru yanıt vermez<sup>85</sup>.

## **Kişilik ve Bilişsel Özellikler**

ET hastalarında mental işlevsellik genellikle sağlam olsa da, kognitif performansın ayrıntılı değerlendirilmesi verbal akıcılık, isimlendirme, verbal çalışma belleği ve diğer kognitif işlev testlerinde bazı hafif anormallikler saptanmıştır. Bu da gösteriyor ki bu hastalarda frontal kortikal ya da frontal kortikal-serebellar yolaklar etkilenmiş olabilir. Migren tipi baş ağrısı, demans riski, olfaktör ve işitme sorunları ET'li hastalarda daha fazladır<sup>14,86,87,88,89,90,91,92</sup>.

ET'li hastalarda kişilik değişiklikleri de olabilir. ET'li hastalar ile kontrol bireylerinin üç boyutlu bir kişilik anketi doldurduğu bir çalışmada; ET'li hastaların bu testin üç alt ölçeğinin birinde, yani zarardan kaçınma alt ölçeğinde daha yüksek skorlar aldığı görüldü. Bu kesitsel çalışmada ET hastalarının kişilik olarak artmış karamsarlık, korku, anksiyete ve kolay yorulmaya eğilimli oldukları saptanmıştır fakat bu özelliklerin hiçbiri tremor şiddeti ile korelasyon göstermemiştir. Bu ilgi çekici bir bulgudur ve diğer ilerleyici birtakım hareket bozukluklarında olduğu gibi (Parkinson ve Huntington hastalıkları) ET'de kişiliğin etken olabileceğini göstermektedir<sup>93</sup>.

## **Progresyon ve İş Gücü Kaybı**

Epidemiyolojik çalışmalarda ET tespit edilen hastalar, tedavi merkezlerine gelenlerden daha fazladır<sup>94,95</sup>. Yapılan bir çalışmada, hastaların büyük bir oranı (%73) işlevsel bozukluk bildirmiştir<sup>7</sup>. Genel olarak, ET'deki tremor ilerleyici bir özellik gösterir ve sonunda kişinin yemek yeme, yazı yazma, vücut bakımı ve araba sürme gibi basit günlük işleri yapamamasına neden olur<sup>7,34</sup>.

Tremorun frekansında yaşla birlikte azalma, amplitüdünde ise artış olduğundan bahsedilebilir<sup>78,96</sup>. ET'nin aksiyon tremoru ciddi derecede disabiliteye neden olabilir. Bu hastalarda, tremor herhangi bir normal günlük işi yapabilmeyi zorlaştırır bu da büyük oranda başkalarına bağımlılığa ve yeti kaybına neden olur.

Eller kullanılarak yapılan işler zorlaşır ve hasta işini bırakıp erken emekliye ayrılmak zorunda kalabilmektedir<sup>7,34</sup>. Bazı hastalar için psikososyal disabilite fonksiyonel disabileden daha ön planda bulunur. Baş tremoru olan bir

kişi sosyal ortamlarda bulunmaktan utanabilir ve bu durumun hastada yarattığı anksiyete tremoru daha da artırabilir. Ses tremoru olan bireyler konuşma ve şarkı söyleme esnasında sorun yaşarlar Baş ve ses tremoru farmakolojik tedaviye daha az yanıtı olduğundan psikososyal disabiliteye daha fazla neden olurlar. ET hastalarında depresyon da sık karşılaşılan durumlar arasında bulunur<sup>18</sup>.

### **Diğer Özellikler**

ET görülen hastalarda bunların dışında bozukluklar da görülebilir. ET görülen hastalarda, PH'de gözlenenden daha hafif düzeyde olan bir koku duyusu bozukluğu vardır. Bozukluk hastalık süresiyle ya da şiddetiyle ilgisiz görünmektedir<sup>88</sup>.

Bir çalışmada, ET görülen hastalarda işitme bozukluğunun önemli oranda daha fazla olduğu ve bu hastalarda Parkinson görülen hastalara ya da kontrollere oranla işitme cihazı kullanma olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür<sup>14</sup>. Ayrıca, vücut kütlesi indeksinin kontrollere oranla ET görülen hastalarda daha düşük olduğu bildirilmiştir. ABD'de ET görülen hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, bu hastalarda vücut ağırlığının kontrollere oranla %6 daha düşük olduğu görülmüştür. Günlük ortalama kalori alımı benzer oranlarda olmuştur. Bu da bu durumun kalorideki azalmadan çok ET'de artmış enerji harcamasından kaynaklandığını göstermektedir. Ülkemizde ET üzerinde popülasyona dayalı bir çalışmada, çoğunluğu teşhis ve tedavi edilmemiş hastaların vücut ağırlığında, eşleştirilen kontrollere oranla ABD'deki çalışmaya benzer bir %6'lık azalma görülmüştür<sup>97,98</sup>.

### **İlişkili Bozukluklar**

ET distoni, servikal distoni ve PH ile ilişkilendirilmiştir<sup>99</sup>. Distoni, çoğu kez anormal pozisyonlar ya da kavisli hareketlerle sonuçlanan sürekli ya da tekrarlanan kas kontraksiyonlarıyla karakterize bir hareket bozukluğudur. Tremorlar; hızlı, ritmik ve ossilator özellikleriyle distoniden ayırt edilebilir. Büyük çaplı yapılan bir çalışmada, ET görülen bireylerin %7 kadarında ayrıca distoni görülmüştür, Parkinson hastalığı için ise %6'sına ise PH tanısı konmuştur<sup>100</sup>.

## Laboratuar Çalışmaları

ET için bilinen bir biyolojik marker yoktur. Şüpheli olgularda ayırıcı tanı amacıyla laboratuar ve görüntüleme çalışmaları yapılır. Laboratuar incelemeleri standart elektrolit değerleri, tiroid fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri olarak yapılır<sup>10,17</sup>.

2004 yılında Gironel ve arkadaşları rutin nörofizyolojik incelemenin ET tanısında %97 sensitivite ve %88 spesifite gösterdiğini ileri sürmüştür<sup>101</sup>. *Günümüzde elektrofizyolojik incelemeler ET tanısından çok tremor frekansı, ritmi ve amplitüdünün saptanmasında ve uygulanan tedavinin takibinde kullanılmaktadır*<sup>102,103</sup>.

## Ayırıcı Tanı

ET olgularının yaklaşık 3'te biri yanlış tanı almaktadır<sup>100</sup>. Bu durum, hastalığın benzer klinik görünüm ile ortaya çıkmasından ziyade ET tanısında üzerinde anlaşılmış bir tanımlamanın yerleşmemiş olmasına bağlanabilir<sup>104,105</sup>.

**Tablo 1. Esansiyel Tremor Ayırıcı Tanısı<sup>13</sup>**

Tanı	Tremor tipi	Frekans/ Hz	Uni/ Bilateral	Etkilenen bölge	Alkol Yanıtı	Diğer Görünüm
<b>Esansiyel Tremor</b>	Postural, İntansiyonel	4–12	Genelde bilateral	Eller Baş Bacaklar Ses Çene	Sık	Hafif serebellar bulgular ya da göz hareketi anormallikleri olabilir.
<b>Artmış Fizyolojik Tremor</b>	Postural, İntansiyonel	8–12	Bilateral	Eller	Olabilir	Sıklıkla stres, kafein ve ilaçlarla ilişkili
<b>Parkinson hastalığı</b>	İstirahat	3–6	Genelde unilateral başlar	Eller Ayaklar Dudaklar (baş tutulumu nadir)	Olmaz	Bradikinezi rijidite, postural, instabilite
<b>Serebellar</b>	İntansiyonel Postural	<5	Unilateral / bilateral	Baş Gövdenin üst kısmı	Olmaz	Serebellar tutulumun diğer bulguları
<b>Distoni</b>	Postural	<7	Bilateral	Baş	Olmaz	Sensoriyel trik

**Tablo 1'in devamı**

<b>Psikojenik</b>	İstirahat / Postural	4-12	Unilateral /Bilateral	Kollar, Bacaklar Baş	Olmaz	Ani başlangıç, hastayı yorar, koaktivasyon bulgusu
<b>Ortostatik Tremor</b>	Postural	13-18	Bilateral	Genelde bacaklar	Olmaz	Oskültasyon
<b>Wilson Hastalığı</b>	Postural, İntansiyonel "kanat çırpma"	4-6	Bilateral	Kollar, Bacaklar Gövde	Olmaz	Karaciğer hastalığı, koordinasyon bozukluğu, dizartri, distoni, spastisite "Kayser-Fleisher halkası"
<b>Task spesifik tremor</b>	Taskspesifik	4-8	Unilateral	Eller Baş	Olmaz	Yazı yazma, enstrüman çalma, sportif aktivite
<b>Holmes' s tremor "rubral tremor"</b>	İstirahat, Postural, İntansiyonel	2-5	Lezyonun lokalizasyonuna bağlı	Kollar Gövde	Olmaz	Serebellar bulgular (red nukleus) (Lezyonu takiben 4 hafta-2 yıl sonra)
<b>Nöropatik tremor</b>	Postural, İntansiyonel	3-6	Bilateral	Kollar Bacaklar (nöropatinin olduğu bölge)	Olmaz	Nöropati ile ilişkili (genelde demyelinizan)

Bunlardan başka bazı ilaçların alımdan sonra, ilaç intoksikasyonlarında veya ilaçların kesilmesiyle de tremor ortaya çıkabilir. Trisiklik antidepresanlar ve semptomimetiklerin kullanımı sonucu ortaya çıkan tremor en sık görülen şeklidir. Fizyolojik tremorun artmış bir şekli olarak görülür ve bu durum benzodiazepin kullanımıyla yatışabilir. Valproik asit alan hastaların yaklaşık %25'inde başlangıçtan 12 hafta sonra tremor oluşur. İlaç dozunun azaltılmasıyla tremor hafifler. Lityum; özellikle serotonin geri alım inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlarla birlikte kullanıldığı zaman ellerde 8-12 Hz'lik postural tremora yol açabilir. Lityum kullanımına bağlı tremor, ilacın serum konsantrasyonu ile ilişkilidir. Lityum toksisitesinde serebellumda hasar oluşur; postural ve intansiyonel tremor ortaya çıkar. Amiodaron doza bağımlı ve geri dönüşümlü bir biçimde postural tremor, ataksi ve periferik nöropati gibi nörolojik bulgular oluşturabilir. Kafein alımı sonrası fizyolojik tremoru artabilir. Nöroleptik

ilaçlar ve dopamin reseptör blokerleri parkinsonian tremora yol açabilir. Arsenik, manganez ve civa gibi ağır metaller de tremor oluşturabilir<sup>1,18,22</sup>.

Akut alkol alımında fizyolojik ve esansiyel tremor geçici olarak baskılanır fakat alkol kesilmesiyle postural tremor meydana gelir. Ayrıca kronik alkolizm serebellar tremora neden olmaktadır<sup>17</sup>.

Ayrıca hipertiroidizm gibi ET'yi taklit edecek şekilde simetrik tremora neden olabilecek durumların varlığı dolayısıyla ET'nin tanısında en önemli nokta ayırıcı tanısının doğru şekilde yapılmasıdır<sup>6,8,47</sup>.

### **Esansiyel Tremorda Tanı**

ET tanısı klinikdir, öykü ve fizik muayene ile tanı konulur. Hastalığa ilişkin özgün serolojik, radyolojik ya da patolojik belirleyiciler mevcut değildir. Bazı durumlarda seçili laboratuvar testleri kullanılır<sup>10</sup>.

Serum elektrolitleri, tiroid fonksiyon testleri, BUN, kreatin, karaciğer fonksiyon testleri, B12 seviyesi ve serüloplazmin ayırıcı tanıda yardımcı olur. Görüntüleme tetkikleri yapısal ve inflamatuvar beynin hastalıkları düşünüldüğünde kullanılabilir. Öykü alınırken hastalığın başladığı yaş, tremorun olduğu vücut bölümü, zamanla değişimi ve ailede hastalık öyküsü konularında bilgiler alınmalıdır. Kafein, sigara ve bazı ilaçlar (lityum, prednison, sodyum valproat, vs) ET'ye benzeyebilen artmış fizyolojik tremoru daha da artırabilir. Bu nedenle, kullanılan tüm ilaçlar ile kafein ve sigara alışkanlığının öğrenilmesi önemlidir.

Her ne kadar PET çalışması ET görülen bazı hastalarda serebellar ve red nükleusta kan akışında nispi bir artış olduğunu gösterse de bu testin tanısız geçerliği kesinlik kazanmış değildir<sup>106,107,108</sup>. Striatal dopamin taşıyıcı görüntüleme, ET'li hastalar ile PH'li hastaları birbirinden ayırt etmede yararlı olabilir. PH görülen hastalarda Striatal dopamin taşıyıcı konsantrasyonları kontrollerden daha düşüktür. ET görülen bazı hastalarda bu değerler genelde düşük olsa da, bunlar kontrollerinkine benzerdir<sup>109,110</sup>.



## **Tanı Kriterleri**

1997 yılında Almanya'da yapılan Uluslararası Tremor Konferansı'nda kesin ET kriterleri tanımlanmıştır. Fakat bu kriterler artmış fizyolojik tremorun hafif ET olgularından ayırt edilmesinde yetersiz kalmıştır. Bu nedenle 1998'de Louis ve arkadaşları tarafından ileri sürülen "WHIGET" kriterleri tremorun ailevi özellikleri yerine; tremorun ritmi, amplitüdü (0,5-1 cm olmalı) değişik aktiviteler sırasında (işaretlemek, bardaktan bardağa su aktarmak, spiral çizmek, kaşıkla su içmek gibi) niteliklerinin incelenmesi üzerine kurulmuştur<sup>111</sup>.

Washington Heights-Inwood Genetik ET Çalışması kriterleri, ET ile ilerlemiş fizyolojik tremor arasındaki ayırımın çok önemli olduğu epidemiyolojik çalışmalarda yararlı olmaktadır<sup>4,95,111,112,113</sup>.

## **WHIGET Tanı Kriterleri<sup>111</sup>**

### **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 aşıkâr titreme;

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

### **Esansiyel Tremor Tanı Kriterleri**

(The Consensus Criteria of the Movement Disorders Society<sup>114</sup>)

#### **1. Kesin ET:**

A. Dahil olma:

EI ve önkollarda, görülebilir ve persistan kinetik tremorun eşlik ettiği veya etmediği bilateral postural tremor, tremorun beş yıldan uzun süredir bulunması. Tremor bazen üst ekstremiteler dışında vücudun diğer bölgelerinde olabilir. Tremor asimetrik ve değişken amplitüdü olabilir, tremor özür lülüğ e neden olabilir/olmayabilir.

B. Dahil olmama:

1) Froment bulgusu dışındaki nörolojik belirtiler

2) Belirgin artmış fizyolojik tremor nedenleri

3) Tremor yapan ilaçlara yakın zamanda veya devamlı maruziyet

4) Periferik veya santral sinir sisteminin direkt veya indirekt travması

5) Psikojenik tremor nedenlerinin klinik kanıtı veya öyküsünün olması

6) Basamaksı giden veya aniden ortaya çıkan bozulmanın kanıtlarından emin olunması

## **2. Olası ET:**

### **A. Dahil olma:**

Kesin ET ile aynı fakat tremor vücudun diğer bölümleride olabilir ve süresi de üç yıldan daha fazla olabilir.

### **B. Dahil olmama:**

1) Primer ortostatik tremor, izoledir ve frekansı yüksektir(14-18 Hz). Bilateral senkronize ayak tremoru(ayaktayken veya ayak kaslarının istemli kontraksiyonlarına bağlı olarak çıkan).

2) İzole ses, dil veya çene tremoru

3) Pozisyona (veya göreve) spesifik tremor

## **3. Muhtemel ET:**

### **A. Dahil olma:**

Tip 1: Kesin veya olası ET'un kriterlerine uyar, fakat başka nörolojik hastalıkları anımsatacak semptomlar sergiler. Örneğin;

a) Parkinsonizm, distoni, myoklonus, periferik nöropati veya huzursuz bacaklar sendromu

b) Önemi belirsiz bazı nörolojik bulguların olması, ama bunların belli bir nörolojik hastalığın tanısını koymak için yeterli olmaması (hipomimi, hafif bradikinezi)

Tip 2: Monosemptomatik ve izole tremorlar (ET ile belirsiz ilişkisi olan). Bu grupta pozisyona ya da göreve yönelik tremor ortaya çıkar. Örnek: Mesleksel.

### **B. Dahil olmama:**

Kesin ET'nin kriterlerinin 2-6. dahil olmama maddeleri

## Tedavi

ET'de tedavi hastanın işlevselliği etkilendiği zaman gereklidir. ET için tedavi seçenekleri farmakolojik tedaviler, cerrahi tedaviler ve diğer modalitelerden oluşmaktadır<sup>57,115</sup>. Cerrahi tedaviler ilaç tedavisinin üstesinden gelemediği ağır, işlev bozucu olgularda etkilidir. ET'nin patofizyolojisi tam olarak bilinmediği için, selektif tedavi belirlemek güçleşmiştir. Tremor ile birlikte anksiyetesi bulunan hastalarda benzodiyazepinler tercih edilir<sup>1</sup>. Benzodiazepinler, primidon ve propranololu tolere edemeyen yaşlı hastaların tedavisinde de iyi bir seçenektir<sup>116</sup>.

Eğer tremor hastanın günlük yaşamını sürekli olarak etkiliyorsa propranolol veya primidon başlanmalıdır. Bu ilaçlarla yeterli kontrol sağlanamazsa kombine tedavilere geçilir. Propranololla yan etki ortaya çıktığında hasta diğer beta bloker ilaçlar (metoprolol, nadolol, atenolol, timolol, pindolol gibi) denenebilir. Primidon ve propranololden yarar görmeyen hastalar klonozepam gibi benzodiazepin grubu ilaçlardan yarar görebilir. Gabapentin ve topiramet gibi ilaçlar da kullanılabilir. Bu ilaçlar ET'li hastaların birçoğunda tremor amplitudünü azaltmada etkilidir.

Yapılan çalışmalarda Karbonik Anhidraz İnhibitörleri, Klozapin, Ketiapin, Kalsiyum Kanalı Blokerleri, İzoniazid, Klonidin, Mirtazapinin de ET üzerindeki etkisi olabileceği gösterilmiştir. Fakat etkinlik düzeylerinin düşük olması ve çeşitli yan etkileri nedeniyle günümüzde ET tedavisinde tercih edilmemektedir.

Propranolol ve primidon tek başlarına kullanımında akselerometrideki ölçümlerde tremor büyüklüğünü yaklaşık %50 azalttıkları saptanmıştır<sup>9</sup>. Günümüzde tek başlarına veya kombine olarak kullanılan beta blokerler ve primidon en etkili farmakolojik tedavilerdir<sup>35</sup>.

Baş veya ses tremoru nedeniyle disabilite oluşan hastalara botulinum toksin enjeksiyonu kullanılabilir<sup>22</sup>. El tremorunda bu kaslarda zayıflık oluşturduğundan dolayı pek tercih edilmez.

Hastaların %50-90'lık bir oranı alkollü içeceklerin titremeleri geçici olarak azalttığını bildirmektedir. Bazı çalışmalarda etanolun tremor üzerindeki etkili olduğu gösterilmiştir<sup>117,118</sup>.

Yukarıda tartışılan konular yalnızca semptomatik tedavilerle sınırlıdır. Şayet ET nörodejeneratif bir bozukluksa, o zaman nöroprotektif yöntemlere önem verilmelidir.

Farmakolojik tedavilere rağmen kontrol edilemeyen şiddetli tremor varsa cerrahi tedaviler denenebilir. Bunlar: talamatomi ve talamusun derin beyin stimülasyonudur. Talamotominin ve uyarıcı elektrotların hedefi ventralis intermedius nukleustur. Her ne kadar bu iki cerrahi yaklaşım eşdeğer oranda etkili olsa da( hastaların %70-80 inde tremoru azaltmakta ya da tamamen yok etmektedirler) talamik stimülasyonda yan etki daha azdır. Bu tedaviler hastaların yaklaşık %90'ında yeterli tedaviyi sağlar. Cerrahi mortalite ve morbidite oranları düşüktür<sup>57</sup>.

Talamotomi sıklıkla dominant eli kurtaracak şekilde tek taraflı uygulanabilmektedir. İki taraflı yapılan girişimlerde önemli nörolojik defisitler (dirençli dizartri ve tam mutizm) oluşturması kullanımını kısıtlar. Bu yüzden talamik stimülasyon alternatif bir yaklaşım olmuştur<sup>18,61</sup>. Bu yöntemin bir dezavantajı da cihazla ilişkili komplikasyonlardır. Bilateral uygulama yapılabilmesi ise talamatomiye üstünlük sağlamasına neden olur<sup>119</sup>. Bazı çalışmalarda gamma Knife talamatomi kullanımını da değerlendirilmiştir ve bunlar olumlu sonuçlar vermiştir<sup>120,121</sup>.

Bu tedavilerin dışında hipnoz, meditasyon gibi gevşeme tekniklerinin de bazı hastalarda tremoru azaltabileceği gösterilmiştir<sup>122</sup>.

## **İşitme Fizyolojisi**

İşitme aurikulanın topladığı ses enerjisinin, kulağın çeşitli bölgelerinde değişikliklere uğratıldıktan sonra; aksiyon potansiyelleri halinde beyne gönderilip, ses halinde algılanması olayıdır<sup>123</sup>. Aurikula ses dalgalarını toplar, dış kulak yolu bu dalgaları timpanik membrana iletilir. Orta kulak, dış kulak yolundaki hava boşluğunda bulunan ses enerjisinin kokleadaki sıvı ortama ulaşmasını sağlar. Ses dalgalarının zar ve kemikçik zincirini harekete geçirmesiyle stapes tabanı, perilenfi hareketlendirir. Perilenfin hareketiyle basiller membran hareketlenir. Basiller membranın hareketi ise membran üzerindeki iç ve dış tüy hücrelerinin silyumlarında da bir harekete neden olur.

Tüy hücrelerinden alınan nöral kodlar spiral ganglion hücrelerine sonra da koklear (akustik) sinire iletilir<sup>124,125</sup>. Sulcus bulbopontinustan beyin sapına giren koklear sinir, ponsun alt yarısında posterolateral olarak yerleşen dorsal, anterolateral ve posteroventral koklear nükleuslarda sonlanır<sup>124,125</sup>. Bu nükleuslardaki hücreler tonotopikal dağılım gösterir. Dorsal bölüm hücreleri kokleanın alçak frekans alanlarından, ventral bölüm hücreleri ise yüksek frekans alanlarından gelen lifleri alır. Koklear nükleus ile koklear sinir arasında bağlantı ipsilateralıdır. Koklear nükleuslar ile daha üst seviyedeki nöral yapılar arasında ipsilateral ve kontralateral bağlantılar vardır.

Koklear nükleuslardan çıkan sinir lifleri superior oliver komplekse ulaşırlar. Superior oliver kompleks her bir kulaktan gelen uyarının varış zamanını hesaplayarak sesin lokalizasyonunu belirler. Lateral leminuskus asendan ve desendan işitsel liflerin meydana getirdiği ponsun üst yarısında posterolateral yerleşimli bir demettir. Lateral leminuskus, koklear çekirdekler ve superior oliver kompleksi inferior kollikulusa bağlar. Ventral ve dorsal olarak 2 nükleusdan oluşur. Lateral leminuskusta da tüm işitsel yollarda olduğu gibi hücre dağılımı tonotopikalıdır. Çıkan bütün işitme liflerinin belli başlı buluşma noktası inferior kollikulustur. İnfirior kollikulustan sonra sinir lifleri medial genikulat cisme(MCG) uzanır<sup>125</sup>. MGC talamusta bulunur ve inferior kollikulustan çıkan lifler ve işitme kompleksinden inen lifleri alır. Primer işitme kompleksi temporal lobun üst kısmında yerleşmiş olan Brodman 41 ve 42'dir<sup>124,125</sup>. Yapısal olarak diğer kortikal bölgelere benzer ve frontal, temporoparietal bölgelerle bağlantıları vardır. Bu bölgeler konuşma ve görme ile ilgilidir. İşitme kompleksinin bunlara ek olarak ponsa, orta beyne ve talamusa giden lifleri vardır<sup>126</sup>.

## **İşitme Testleri**

### **Odyometri**

En sık uygulanan işitme testidir. Lezyon yeri ve kantitatif derecesini tesbit etmekte yardımcı olan subjektif bir yöntemdir. Her iki kulağın değişik frekanslardaki duyabildiği en az ses şiddetini (işitme eşiği) belirler. Her frekansı için işitme eşiği farklıdır. Burada incelenen frekanslar insan kulağının işitebildiği

tüm frekansları (20 20000 Hz) kapsamaz. Konuşmanın anlaşılması için önemli olan 125-8000 Hz (125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000 ve 8000) arası frekanslar incelenir. Her iki kulağın işitme fonksiyonu hava iletimi ve kemik iletimiyle kontrol edilir. Normalde hava yolu ile kemik yolu arasında 35 dB'lik bir fark vardır. Odyogramı daha anlaşılır hale getirmek için hava yolu ile kemik yolu eşikleri birbirine çakışacak şekilde kalibrasyon yapılmıştır<sup>127,128</sup>.

Ölçümler ses geçirmeyen özel kabinlerde yapılır. Bir kulaklık aracılığı ile hastanın kulağına ses verilir. Tetkike başlamadan önce hastaya her ses duyduğunda düğmeye basarak işaret vermesi söylenir Böylece işittiği ses seviyesi belirlenmiş olur. Hava yolu ve kemik yolu işitme eşikleri arasındaki farka göre varsa işitme kaybı İletim tipi, Sensorinöral, Mikst tip olarak sınıflandırılır<sup>129</sup>.

İşitme seviyesi desibel (dB) olarak ölçülür. Odyometride elde edilen saf ses eşik ortalamalarına göre işitme kaybı sınıflandırılması aşağıda gösterilmiştir.

**Tablo 2. İşitme Kaybının Tanımlanması<sup>127</sup>**

0-20 dB Normal İşitme
20-40 dB Hafif işitme kaybı
40-60 dB Orta şiddette işitme kaybı
60-80 dB Şiddetli işitme kaybı(: ileri derecede işitme)
80-100 dB Derin işitme kaybı (çok ileri derecede işitme kaybı)
100 dB ve üstü Total İşitme Kaybı(tam işitme kaybı)

**Timpanometri:** Dış kulak kanalındaki hava basıncının sistematik bir biçimde değiştirilmesi sonucunda, dış kulak yolu ve orta kulak yapılarının esneklik ve hareketliğinin grafiksel olarak kaydedilmesi yöntemine timpanometri denir. Orta kulağın basıncını ölçmeye yarayan, uygulanması kolay bir testtir.

## **Akustik Refleks Ölçümü (Stapes Refleksi Ölçümleri)**

Stapes refleksi (akustik refleks), gürültüye karşı kulağı korumak için stapes kasının kasılması durumudur. Bir kulağa ses verildiğinde iki kulakta birden stapes hareket eder. Bu refleksin oluşumunu koklear ve fasiyal sinir sağlar. Uyarın şiddetine bağlı olarak beyin sapında VII. ve VIII. sinirlerin oluşturduğu refleks arkı yolu ile stapes kası kasılır. Akustik refleksler beyin sapı düzeyine kadar işitme yolları hakkında bilgi verir. Ölçüm timpanometri ile yapılır. Akustik refleks testi, ipsilateral ve kontralateral yoldan kaydedildiğinden sağ-sol, her iki işitsel sinir sisteminin bütünlüğünün test edilmesine olanak sağlar.

## **Uyarılmış Potansiyeller**

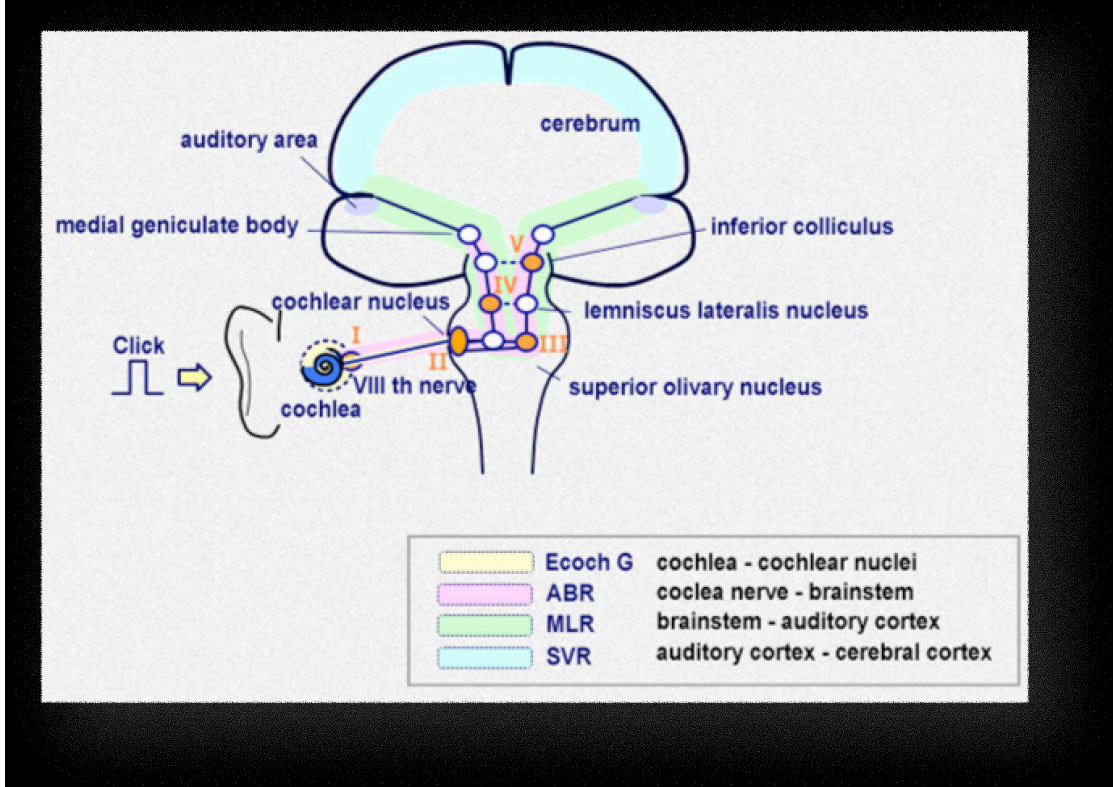
### **İşitsel Beyin Sapı Cevabı (BERA)**

İşitsel beyinsapı cevapları (BERA), kulağın ses ile uyarılması ile beyinde oluşan elektriksel dalgaları ölçen komputeze işitme testidir. Bir veya iki kulağa işitme eşiği üstünde bir ses (klik) stimulusu verilerek elde edilir ve verteks üzerinden kayıtlarır<sup>130</sup>. İşitme eşiklerinin belirlenmesinde ve işitme ile ilgili periferden santrale kadar uzanan yol boyunca oluşan patolojilerin belirlenmesinde en objektif yöntemdir. İşitsel klik uyarını takiben 1–12 ms sonra dalgalar oluşmaya başlar. Uyarılmış potansiyeller duyarlı, objektif ve defalarca kayıtlanabilir özelliğindedir. Hasta kooperasyonu gerektirmediğinden oldukça objektiftir. Standart sonuçlar patolojik değerlerin normal kontrol grubu ile kolayca karşılaştırılmasına olanak vermektedir<sup>131</sup>.

İşitsel uyarılmış potansiyeller ortaya çıkış sürelerine göre erken (0–10 msn), orta (10- 50 msn) ve geç latanslı (50- 500 msn) yanıtlar olarak incelenir. İnsan işitsel uyarılmış potansiyelleri oluşan pik latanslarının süresine göre sınıflandırılır<sup>132</sup>. Ses stimulusu verildikten sonra 10 milisaniye içinde ortaya çıkan 7 tane dalgadan oluşur. BERA kaydında I. dalga akustik sinirden, II. dalga koklear nükleuslardan, III. dalga superior oliver kompleksten, IV. dalga lateral lemniskustan, V. dalga inferior kollikulustan, VI. ve VII. dalgalar medial genikulat cisimden köken almaktadır. Klinik uygulamada en sık I, III ve V. dalga ölçümleri kullanılmaktadır<sup>133,134</sup>.



Gerek normal, gerek patolojik durumlarda BERA'nın değerlendirilmesinde temel olarak üç kriter esastır. Bunlar; Latans, Amplitüd, Morfoloji. Retrokoklear patolojileri koklear patolojilerden ayırt edilmesinde güvenilirlik oranı yüksektir. Beyin sapı işitsel sinir yollarını etkileyen patolojilerin tanısında kullanılır.



**Kaynak:** Neuropeck M1 EP Navigator Nihon Kohden First Edition

**Şekil 1. İşitme Yolları ve Uyarılmış Potansiyeller**

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Kasım 2009 - Kasım 2010 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ET'li hastalar alındı.

Anamnez, nörolojik muayene ve WHİGET tanı kriterlerine göre kesin ET tanısı alan 100 hasta çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu olarak ET tanılı hastalarımız ile aynı yaşlardaki 100 sağlıklı gönüllü seçildi. Kontrol grubuna alınan hastaların cinsiyet dağılımı hasta grubuyla aynı idi ve yaş dağılımı her hastanın yaşına göre  $\pm 1$  aralığındaydı. Kontrol grubu belirlenirken hasta grubu ile genetik bağı olmaması, işitme problemi yapma olasılığı olan herhangi bir nörolojik veya sistemik hastalığa sahip olmamalarına dikkat edildi.

18 yaş altı, mental retardasyon, ağır depresyon ve antidepresan ilaç kullanım öyküsü, eşlik eden önemli nörolojik bozukluk öyküsü, kulak zarı perforasyonu, orta kulak bozuklukları, işitme kusuru oluşturma olasılığı olan diğer nörolojik, odyolojik ve sistemik hastalık öyküsü, ototoksik ilaç kullanım öyküsü çalışmamızda dışlama kriterleri olarak belirlendi.

Tüm hastaların nörolojik muayeneleri poliklinikte görevli nöroloji uzmanlık öğrencisi veya öğretim üyesi tarafından yapılarak bulguları kaydedildi. Ayırıcı tanı amacıyla hemogram ve ALT, AST, Na, Ca, K, üre, kreatinin değerleri, tiroid fonksiyon testleri çalışıldı.

ET tanısı için standart bir tremor muayenesi uygulanmış, Washington Heights-Inwood Genetic Study of essential tremor (WHİGET) tanı kriterleri ve klinik değerlendirme ölçeği kullanıldı. Bu ölçeğe göre postüral ve kinetik tremor 0-3 üzerinden ölçülmektedir. Değerlendirme 6 aşamadan oluşmaktadır. Postüral tremor kollar öne uzatılmış halde değerlendirilirken kinetik tremor için 5 farklı iş uygulatılarak ölçüm yapılmaktadır. WHİGET kriterlerine göre birey kesin esansiyel tremor, muhtemel esansiyel tremor, olası esansiyel tremor veya normal olarak değerlendirilmektedir.

**Tablo 3. WHIGET Tanı Kriterleri<sup>111</sup>**

**Kesin ET kriterleri (5 kriter tanımlanmalı)**

1. En az bir kolda +2 postüral tremor (baş tremoru olabilir ancak tanı için yeterli değildir.)
2. Dört görev sürecinde +2 kinetik tremor veya bir görevde +2 ve diğer bir görevde +3 kinetik tremor. (Görevler; su doldurma, kaşıkla su içme, su içme, parmak burun testi, spiral çizme)
3. 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 veya geniş amplitüd, şiddetli ve silkinme tarzında(=jerky) tremor.

**Değerlendirme** (postüral 1, kinetik 5 görev ile değerlendirilir.)

**1. Postüral tremor:** kollar öne uzatılmış halde iken değerlendirilir.

**2. Kinetik tremor**

- Su aktarma;
- Bardaktan su içme;
- Kaşıkla su içme;
- Parmak burun testi
- Spirogram

Çalışmaya başlamadan önce Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul biriminden onay alındı.

ET tanılı hastalara ve kontrol grubuna çalışmaya alınmadan önce bilgilendirilmiş onam formu okutuldu, gerekli bilgi verildi ve yazılı onamı alındı. Katılımcıların yaş, cinsiyet, boy, kilo, eğitim düzeyi, sigara ve alkol kullanım bilgileri, komorbit hastalık ve ilaç kullanım öyküsü sorgulandı. ET tanısı olan hastaların ise ek olarak tremor başlama yaşı, süresi, şekli ve bölgesi gibi ayrıntılı hastalık öyküsünün yanı sıra ailede benzer tremoru olup olmadığı sorgulandı.

Depresyon öyküsü olan ve antidepresan ilaç kullanan 4 hasta, eşlik eden önemli nörolojik bozukluğu olan 7 hasta, orta kulak bozuklukları olan veya kulak ameliyatı olan 5 hasta, işitme cihazı kullanan 3 hasta, kulak zarı perfore olan 2 hasta, çalışma dışı bırakıldı.

Hasta grubunu anamnez, nörolojik muayene ve esansiyel tremor tanı kriterleri ile esansiyel tremor tanısı konan ve dışlama kriterlerini taşımayan 100 hasta, kontrol grubunu ise dışlama kriterlerini taşımayan ve tremor yakınması olmayan 100 sağlıklı gönüllü oluşturdu.

Hasta ve kontrol grubuna ayrıntılı anamnez, nörolojik muayene, tremor, odyometri, timpanometri ve BERA incelemeleri yapıldı.

Odyometri incelemelerinin tümü Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Odyometri Laboratuvarı'nda gerçekleştirilerek değerlendirildi. Bütün hasta ve kontrol grubunun, KBB ve nörolojik muayeneleri yapıldıktan sonra İnteracoustic-AIS AC 40 (Assens, Denmark) ile saf ses, konuşma odyometrisi ve Homoth ABR 4000 USB (Medizin elektronik GmbH-CoKG-Hamburg, Germany) cihazı ile BERA testleri yapıldı.

Odyometrik incelemede hava yolu ve kemik yolu eşikleri için 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz'de ölçüm yapıldı ve 500, 1000, 2000 Hz ortalaması alınarak hava yolu ve kemik yolu için saf ses ortalamaları (SSO) hesaplandı.

**Saf ses;** Hasta ve kontrol grubunun saf ses skorları, aşağıdaki şekilde değerlendirilmiştir.

- 0-20 dB : Normal  
20-40 dB : Hafif işitme kaybı  
40-60dB : Orta işitme kaybı  
60-80dB : Şiddetli işitme kaybı  
80-100dB : Derin işitme kaybı  
100 dB-üstü : Total işitme kaybı

BERA test kayıtları Homoth BERA 4000 cihazı (Medizinelektronik GmbH&CoKG, Basselweg, Hamburg, Germany) ile yapıldı. Elektrodlar, her iki mastoid aktif ve alın bölgesi de toprak elektrod olacak şekilde yerleştirildi. BERA cevapları 100–3000 Hz arası bir bant olacak şekilde filtrelendi. Alternan polaritede klik uyarılar bir kulağa 100 ms süreyle ve 16.4 Hz tekrar oranı ile 1000 klik uyarı gönderildi. Her kulak ayrı ayrı değerlendirildi. Hastaların değerlendirme sırasında doğal uykuya yakın bir sakinlikte olmaları sağlandı. Her bir kulak için 90 dB klik uyaranda elde edilen I., III., ve V. dalga formları, amplitüdüleri ve dalgaların ortaya çıkma süreleri (I-III, III-V ve I-V intermik intervalleri) değerlendirildi. Her iki kulak arasında 0.3 ms fark anlamlı kabul edildi. V. Dalganın elde edildiği en düşük değer eşik değeri olarak kabul edildi

BERA kaydında I. dalga akustik sinirden, II. dalga koklear nükleuslardan, III. dalga superior oliver kompleksten, IV. dalga lateral lemniskustan, V. dalga inferior kollikulustan, VI. ve VII. dalgalar medial genikulat cisimden köken almaktadır.

### **İstatistik Yöntemler**

Tüm Odyometri ve BERA ölçümlerinin Normal dağılıma uygunluğunu test etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı ve bu testten elde edilen sonuçlara göre, karşılaştırmalarda parametrik veya non-parametrik testler kullanıldı.

Odyometri ve BERA ölçümlerinin sağ ve sol kulaktaki farklılıklarını değerlendirmek için Paired Samples t Test kullanıldı. Bağımsız gruplar arasındaki yapılan karşılaştırmalarda bağımsız grup sayısının 2 olduğu

parametrik karşılaştırmalar için Student t Testi kullanıldı, non-parametrik karşılaştırmalar içinse Mann Whitney U testi kullanıldı.

Bağımsız gruplar arasındaki yapılan karşılaştırmalarda bağımsız grup sayısının 2'den fazla olduğu parametrik karşılaştırmalar için One-way ANOVA testi kullanıldı, non-parametrik karşılaştırmalar içinse Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Yapılan bu karşılaştırmalarda en az 2 grup arasında fark oluşan ölçümler için ANOVA arkasından Tukey-HSD testi ve Kruskal-Wallis testi arkasından Dunn testi kullanıldı.

İki kategorik yapıdaki sözel değişkenin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testleri kullanıldı. Her iki değişkene ait kategori sayısı 2 olan karşılaştırmalar için Fisher Exact test değeri verildi. Sağ ve sol tremor şiddeti uyumlarını karşılaştırmak için Kappa uyum analizi kullanıldı.

İki sayısal değişken arasında doğrusal ilişkinin olup olmadığını, varsa bu ilişkinin yönü ve doğrusallık derecesini araştırmak için Spearman Rank korelasyon katsayısı hesaplandı. Kategorik yapıdaki değişkenler arasındaki uyumu değerlendirmek için Kappa katsayısı hesaplandı. Yapılan tüm karşılaştırmalarda 1. Tip Hata seviyesi (alfa hatası) 0,05 olarak belirlendi ve bu değerden daha küçük olarak hesaplanan p anlamlılık değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Yapılan istatistiksel analiz ve grafiklerde SPSS for Windows 11.5.1, MedCalc 11.4 ve Statistica 6.0 istatistik programları kullanıldı.

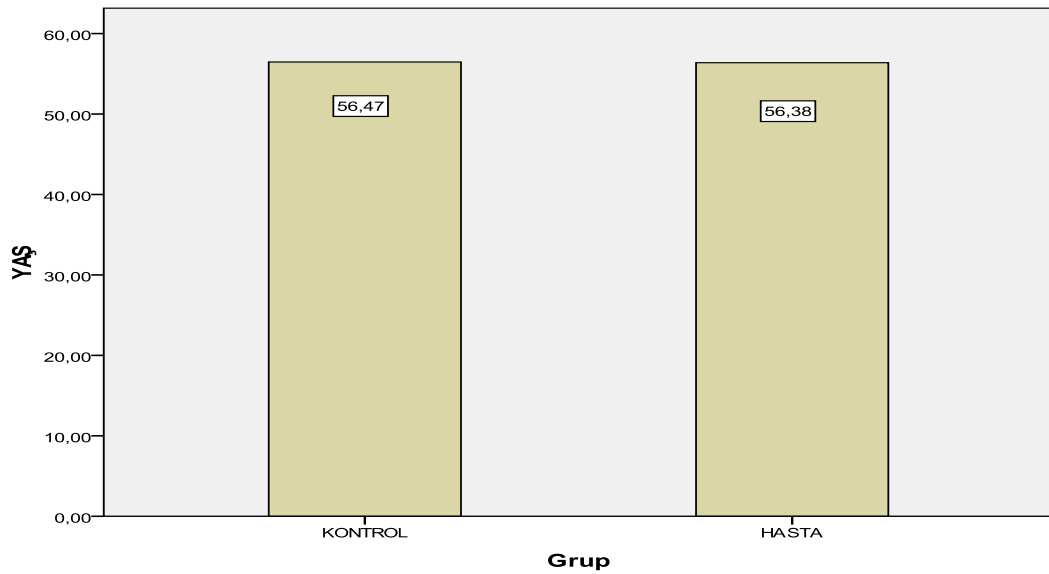
## BULGULAR

Çalışmamıza ET tanısı almış olan yüz hasta ve yüz sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. ET hastalarının 52'si kadın ve 48'i erkekti. Kontrol grubundaki sağlıklı gönüllü bireyler de aynı şekilde 52'si kadın ve 48'i erkekti.

**Tablo 4. ET tanılı hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun cinsiyet dağılımı**

			Sayı (n)	Yüzde (%)
ET hastaları	cinsiyet	Kadın	52	52
		Erkek	48	48
		toplam	100	100
Kontrol grubu	cinsiyet	Kadın	52	52
		Erkek	48	48
		toplam	100	100

Esansiyel tremorlu hastaların yaş ortalaması  $56,3 \pm 16,7$ , kontrol grubunun yaş ortalaması  $56,4 \pm 16,8$  idi. Kontrol ve hasta grupları arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p= 0,970$ ).



**Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları grafiği**

**Tablo 5. Çalışmamızdaki hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı**

Grup		Sayı (n)	%
Hasta	≤59 yaş	51	51,0
	60 - 69 yaş	20	20,0
	70 - 79 yaş	27	27,0
	80 ve üstü yaş	2	2,0
	Total	100	100,0
Kontrol	≤59 yaş	51	51,0
	60 - 69 yaş	21	21,0
	70 - 79 yaş	25	25,0
	80 ve üstü yaş	3	3,0
	Total	100	100,0

Hastaların 44'ünde aile öyküsü mevcuttu. Aile hikayesi olan hastaların ortalama hastalık süresi 17,1 yıl aile hikayesi olmayan hastaların ortalama hastalık süreleri 10,9 yıl olarak saptandı. Aile öyküsü olan ve aile öyküsü olmayan hastaların hastalık süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,007).

**Tablo 6. ET tanılı hastaların aile öyküsüne göre ayrılmasını gösteren tablo**

Grup	Sayı (n)	Yüzde (%)
Aile öyküsü var	44	44,0
Aile öyküsü yok	56	56,0
Toplam	100	100,0



**Tablo 7. Aile öyküsü olan ve olmayan grupta tremor başlangıç tarihi**

		Sayı(n)	Ortalama	Std. sapma
Ailede ET öyküsü var mı?	VAR	44	17,11	12,61
	YOK	56	10,93	9,89

Hastaların %100'ünde ellerde tremor, %12'sinde çenede tremor, %12'sinde seste tremor, %12'sinde başta tremor ve %2'sinde de dilde tremor gözlemlendi. ET olgularının sağ el tremoru değerlendirildiğinde hepsinde (100 kişi) postural ve kinetik tremor görüldü. %13'ünde istirahat tremoru görüldü

**Tablo 8. ET tanılı hastalarda sağ elde görülen postüral tremor şiddeti**

Sağ üst ekstremitte postüral tremor şiddeti	Sıklık	Yüzde (%)
Hafif	63	63,0
Orta	29	29,0
Yüksek	8	8,0
Total	100	100,0

**Tablo 9. ET tanılı hastalarda sol elde görülen postüral tremor şiddeti**

Sol üst ekstremitte postüral tremor şiddeti	Sıklık	Yüzde (%)
Hafif	64	64,0
Orta	31	31,0
Yüksek	5	5,0
Total	100	100,0

Dominant el kinetik tremoru değerlendirildiğinde %59 oranında hafif, %31orta, %10 yüksek şiddette tremor saptandı.

**Tablo 10. ET tanılı hastalarda sağ elde görülen kinetik tremor şiddeti ve dağılımı**

Sağ üst ekstremitte kinetik tremor şiddeti	Sayı(n)	Yüzde( %)
Hafif	59	59,0
Orta	31	31,0
Yüksek	10	10,0
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100,0</b>

**Tablo 11. ET tanılı hastalarda sol elde görülen kinetik tremor şiddeti ve dağılımı**

Sol üst ekstremitte kinetik tremor şiddeti	Sayı(n)	Yüzde (%)
Hafif	66	66,0
Orta	25	25,0
Yüksek	9	9,0
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100,0</b>

**Tablo 12. ET tanılı hastalarında görülen kinetik tremor şiddetinin sağ ve sol elde karşılaştırılması**

		Sol üst ekstremitte kinetik tremor şiddeti			Total
		Hafif	Orta	Yüksek	
Sağ üst ekstremitte kinetik tremor şiddeti	Hafif	52	7	0	59
	Orta	14	16	1	31
	Yüksek	0	2	8	10
<b>Total</b>		<b>66</b>	<b>25</b>	<b>9</b>	<b>100</b>

Sağ ve sol kinetik tremor skorları birbirinden farklılık göstermekteydi,  $p=0,001$  (Kappa değeri: 0,487). Sağ ve sol tremor şiddeti uyumlarını karşılaştırmak için Kappa uyum analizi kullanıldı.

**Tablo 13. ET tanılı hastalarda sağ elde görülen istirahat tremoru sıklığı**

İstirahat tremoru	Sıklık	Yüzdesi (%)
Var	13	13,0
Yok	87	87,0
<b>Toplam</b>	<b>100</b>	<b>100,0</b>

**Tablo 14. ET tanılı hastalarda sol elde görülen istirahat tremoru sıklığı**

İstirahat tremoru	Sıklık	Yüzdesi(%)
Var	11	11,0
Yok	89	89,0
<b>Toplam</b>	<b>100</b>	<b>100,0</b>

Hastalar yaş gruplarına göre kategorik olarak sınıflandırıldığında yaş ilerledikçe esansiyel tremor şiddetinin arttığı gözlenmiştir.

Yaş ile sağ kinetik ET değerleri arasında pozitif yönlü zayıf derecede bir korelasyon vardır, yaş arttıkça kinetik tremor şiddetinde anlamlı bir artış gözlemlenmektedir (Spearman's  $r = 0,284$ ;  $p=0,004$ ).

Çalışmaya katılan ET'li hastaların %71'i ET için medikal tedavi almaktaydı.

100 ET hastasına sorulan 'işitme ile ilgili şikayetiniz var mı?' sorusuna 19'u evet, 81'i hayır yanıtı verdi. 100 kontrol grubundaki kişiden ise 2 kişi bu soruya evet yanıtı verdi. Kontrol ve hasta grubu bireylerinin kendilerini işitme kayıplığı açısından değerlendirmeleri açısından yapılan karşılaştırmada, hasta grubundaki bireylerin işitme kaybı oranı kontrollerden yaklaşık 10 kat daha fazlaydı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Fisher Exact

=0,003). Fakat odyometri ve BERA tetkikleri sonucunda bireylerin kendilerini işitme kayıplıkları açısından değerlendirmeleri ile odyometri ölçümlerinin birey işitme kayıplıklarını değerlendirmesi arasında oluşan uyum, tüm karşılaştırmalarda zayıf bulunmuştur. Bu durumda bireylerin kendilerini işitme kayıplıkları açısından yeterli değerlendiremediği ortaya çıkmıştır.

**Tablo 15. Hasta ve kontrol grubunun işitme güçlüğü yakınmasını gösteren tablo**

<b>Grup</b>	<b>İşitme şikayeti olanlar</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>Hasta</b>	<b>Var</b>	19	19,0
	<b>Yok</b>	81	81,0
	<b>Toplam</b>	100	100,0
<b>Kontrol</b>	<b>Var</b>	2	2,0
	<b>Yok</b>	98	98,0
	<b>Toplam</b>	100	100,0

Esansiyel tremor hastası ve kontrol grubundaki kişilere yapılan odyolojik testler

- a. Saf ses odyometrisi (ortalaması)
- b. Timpanometri
- c. BERA

ET'li hastaların ve kontrol grubu bireylerinin odyolojik testleri karşılaştırıldığında 500-2000HZ için Sağ kulak saf ses ortalama değeri hasta grubunda 20,61 kontrol grubunda 21,34 olarak ölçülmüştür. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,917$ ) sol kulakta saf ses ortalama değeri hasta grubunda 18,93, kontrol grubunda 20,76 olarak ölçülmüştür. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,799$ ) bu karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile yapılmıştır.

**Tablo 16. Hasta ve kontrol grubunun odyolojik testlerinin karşılaştırılması**

	<b>Grup</b>	<b>Sayı(n)</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Standart sapma</b>
<b>Sağ 500-2000 Hz</b>	Hasta	100	20,61	11,01
	Kontrol	100	21,34	12,38
<b>Sol 500-2000 Hz</b>	Hasta	100	18,93	9,60
	Kontrol	100	20,76	13,27
<b>Sağ 1000-4000 Hz</b>	Hasta	100	26,12	13,80
	Kontrol	100	25,56	15,57
<b>Sol 1000-4000 Hz</b>	Hasta	100	24,16	12,27
	Kontrol	100	26,01	16,72

Sağ kulak 500-2000Hz frekansta odyometrik tetkik bakımından hasta ve kontrol grupları arasında fark yoktur ( $p=0,91$ ).

Sol kulak 500-2000Hz frekansta odyometrik tetkik bakımından hasta ve kontrol grupları arasında fark yoktur ( $p=0,8$ ).

Sağ kulak 1000-4000Hz frekansta odyometrik tetkik bakımından hasta ve kontrol grupları arasında fark yoktur ( $p=0,34$ ).

Sol kulak 1000-4000Hz frekansta odyometrik tetkik bakımından hasta ve kontrol grupları arasında fark yoktur ( $p=0,96$ ).

**Tablo 17. Hasta ve kontrol grubunda saf ses odyometrisi ortalamasının sağ ve sol kulakta karşılaştırılması**

	<b>Hasta</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p değeri</b>
<b>Sağ kulak</b>	26,12	25,56	0,961
<b>Sol kulak</b>	24,16	26,01	0,343

Sağ kulakta (sağ kulak 500-2000 Hz için) ET grubundaki hastaların 65'inde odyometri sonuçları normaldi. Kontrol grubundakilerin 63'ünde odyometri sonuçları normaldi. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p=0,88$ ).

Sol kulakta (sol kulak 500-2000 Hz için) ET grubundaki hastaların 65'inde odyometri sonuçları normaldi. Kontrol grubundakilerin 61'inde odyometri sonuçları normaldi. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p=0,87$ ).

Sağ kulakta (sağ kulak 1000-4000 Hz için) ET grubundaki hastaların 40'ında odyometri sonuçları normaldi. Kontrol grubundakilerin 52'sinde odyometri sonuçları normaldi. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p=0,12$ ).

Sol kulakta (sol kulak 1000-4000 Hz için) ET grubundaki hastaların 47'sinde odyometri sonuçları normaldi. Kontrol grubundakilerin 49'unda odyometri sonuçları normaldi. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p=0,89$ ).

BERA yanıtları incelendiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo 18. Hasta ve Kontrol gruplarının BERA değerlerinin karşılaştırılması**

	Grup	Sayı(n)	ortalama	Standart sapma	p değerleri
<b>Sol I-III intermik latansı ortalama</b>	Hasta	100	2,17	0,293	0,248
	Kontrol	100	2,11	0,256	
<b>Sol I-V intermik latansı ortalama</b>	Hasta	100	4,05	0,363	0,508
	Kontrol	100	4,06	0,336	
<b>Sol III-V intermik latansı ortalama</b>	Hasta	100	1,89	0,230	0,136
	Kontrol	100	1,95	0,248	
<b>Sağ I-III intermik latansı ortalama</b>	Hasta	100	2,16	0,381	0,558
	Kontrol	100	2,09	0,244	
<b>Sağ I-V intermik latansı ortalama</b>	Hasta	100	4,08	0,427	0,564
	Kontrol	100	4,01	0,317	
<b>Sağ III-V intermik latansı ortalama</b>	Hasta	100	1,91	0,232	0,215
	Kontrol	100	1,94	0,194	

**Tablo 18'in devamı**

<b>sol I.dalga latansı</b>	Hasta	100	1,57	0,182	0,307
	Kontrol	100	1,60	0,170	
<b>sol III. dalga latansı</b>	Hasta	100	3,72	0,308	0,903
	Kontrol	100	3,73	0,293	
<b>sol V. dalga latansı</b>	Hasta	100	5,61	0,366	0,316
	Kontrol	100	5,68	0,383	
<b>sağ I.dalga latansı</b>	Hasta	100	1,58	0,183	0,672
	Kontrol	100	1,59	0,187	
<b>sağ III. dalga latansı</b>	Hasta	100	3,73	0,312	0,837
	Kontrol	100	3,71	0,267	
<b>sağ V dalga latansı</b>	Hasta	100	5,64	0,348	0,985
	Kontrol	100	5,63	0,304	

Karşılaştırmalar non parametrik bir test olan Mann Whitney U testi ile yapıldı ve anlamlı farklılıklar bulunamadı.

ET grubunda işitme kaybının ellerdeki tremor şiddeti karşılaştırıldığında işitme kaybı ile tremor şiddeti arasında korelasyon anlamlı çıktı. Bu karşılaştırmalarda Odyo 500-2000 Hz frekanslarını karşılaştırmak için one way ANOVA, Odyo 1000-4000 Hz frekanslarını karşılaştırmak için de Kruskal-Wallis testlerini kullanıldı.

**Tablo 19. Kinetik tremor şiddeti (hafif-orta-yüksek) ve odyometri karşılaştırmaları**

		<b>n</b>	<b>ortalama</b>	<b>Standart sapma</b>	<b>p değerleri</b>
<b>Sağ 500-2000</b>	Hafif	59	19,08	9,536	0,008
	Orta	31	20,29	9,644	
	Yüksek	10	30,60	17,652	
	Total	100	20,61	11,013	

**Tablo 19'un devamı**

<b>Sol 500-2000</b>	Hafif	59	17,28	8,884	0,011
	Orta	31	19,48	9,047	
	Yüksek	10	26,90	11,994	
	Total	100	18,93	9,604	
<b>Sağ 1000-4000</b>	Hafif	59	23,00	12,356	0,003
	Orta	31	28,29	12,420	
	Yüksek	10	37,80	19,124	
	Total	100	26,12	13,802	
<b>Sol 1000-4000</b>	Hafif	59	21,23	10,951	0,004
	Orta	31	26,64	12,292	
	Yüksek	10	33,7000	14,205	
	Total	100	24,16	12,272	

Tremor şiddeti arttıkça tüm odyo değerlerinin de arttığı görülmektedir

İşitme kayıplık dereceleri için:

**Tablo 20. Sağ 500-2000 ölçümüne göre işitme kaybı ile tremor şiddeti karşılaştırması**

		odyometri sağ 500-2000 ölçümüne göre işitme kaybı				Toplam
		Normal	Hafif işitme kaybı	Orta işitme kaybı	Şiddetli işitme kaybı	
<b>Kinetik tremor şiddeti</b>	<b>Hafif</b>	43	13	3	0	59
		%72,9	%22	%5,1	%0	%100
	<b>Orta</b>	18	12	1	0	31
		%58,1	%38,7	%3,2	%0	%100
	<b>Yüksek</b>	4	4	1	1	10
		%40	40,0%	%10	%10	%100
<b>Toplam</b>		65	29	5	1	100
		%65	%29	%5	%1	%100

Anlamlı bir ilişki var tremor şiddeti arttıkça işitme kaybı da artıyor (p=0,031)



**Tablo 21. Sağ 1000-4000 ölçümüne göre işitme kayıplıkları ile tremor şiddeti karşılaştırması**

		odyometri sağ 1000-4000 ölçümüne göre işitme kaybı				Toplam
		Normal	Hafif işitme kaybı	Orta işitme kaybı	Şiddetli işitme kaybı	
Kinetik tremor şiddeti	Hafif	29	26	3	1	59
		%49,2	%44,1	%5,1	%1,7	%100
	Orta	9	17	5	0	31
		%29	%54,8	%16,1	%0	%100
	Yüksek	2	4	3	1	10
		%20	40,0%	%30	%10	%100
Toplam		40	47	11	2	100
		%40	%47	%11	%2	%100

Anlamlı bir ilişki var tremor şiddeti arttıkça işitme kayıplığı da artıyor (p=0,035)

**Tablo 22. Sağ 1000-4000 ölçümüne göre işitme kayıplıkları ile tremor şiddeti karşılaştırması**

		odyometri sağ 1000-4000 ölçümüne göre işitme kaybı				Toplam
		Normal	Hafif işitme kaybı	Orta işitme kaybı	Şiddetli işitme kaybı	
Kinetik tremor şiddeti	Hafif	29	26	3	1	59
		%49,2	%44,1	%5,1	%1,7	%100
	Orta	9	17	5	0	31
		%29	%54,8	%16,1	%0	%100
	Yüksek	2	4	3	1	10
		%20	40,0%	%30	%10	%100
Toplam		40	47	11	2	100
		%40	%47	%11	%2	%100

Anlamlı bir ilişki var tremor şiddeti arttıkça işitme kayıplığı da artıyor (p=0,035)

**Tablo 23. Sol 1000-4000 ölçümüne göre işitme kaybı ile tremor şiddeti karşılaştırması**

		odyometri sol 1000-4000 ölçümüne göre işitme kaybı				Toplam
		Normal	Hafif işitme kaybı	Orta işitme kaybı	Şiddetli işitme kaybı	
Kinetik tremor şiddeti	Hafif	33	24	1	1	59
		%55,9	%40,7	%1,7	%1,7	%100
	Orta	12	14	5	0	31
		%38,7	%45,2	%16,1	%0	%100
	Yüksek	2	5	3	0	10
		%20	%50	%30	%0	%100
Toplam		47	43	9	1	100
		%47	%43	%9	%1,0	%100

Anlamlı bir ilişki var tremor şiddeti arttıkça işitme kayıplığı da artıyor (p=0,029)

**Tablo 24. Kinetik tremor şiddeti ve BERA sonuçları da ilişkisi**

		n	ortalama	Standart sapma	p değerleri
Sol I-III interpike latansı	Hafif	59	2,14	0,256	0,509
	Orta	31	2,22	0,367	
	Yüksek	10	2,22	0,249	
	Toplam	100	2,17	0,293	
Sol I- V interpike latansı	Hafif	59	4,01	0,354	0,211
	Orta	31	4,14	0,390	
	Yüksek	10	4,00	0,304	
	Toplam	100	4,05	0,363	
Sol III-V interpike latansı	Hafif	59	1,86	0,217	0,117
	Orta	31	1,94	0,254	
	Yüksek	10	1,89	0,226	
	Total	100	1,89	0,230	
Sağ I-III interpike latansı ortalama	Hafif	59	2,15	0,380	0,231
	Orta	31	2,22	0,385	
	Yüksek	10	2,03	0,390	
	Total	100	2,16	0,382	

Tablo 24'ün devamı

<b>Sağ I-V interpike latansı</b>	<b>Hafif</b>	59	4,01	0,436	0,015
	<b>Orta</b>	31	4,23	0,351	
	<b>Yüksek</b>	10	4,04	0,516	
	<b>Total</b>	100	4,08	0,427	
<b>Sağ III-V interpike latansı</b>	<b>Hafif</b>	59	1,87	0,224	0,049
	<b>Orta</b>	31	1,96	0,208	
	<b>Yüksek</b>	10	1,97	0,319	
	<b>Total</b>	100	1,91	0,233	
<b>sol I. dalga latansı</b>	<b>Hafif</b>	59	1,54	0,182	0,168
	<b>Orta</b>	31	1,61	0,186	
	<b>Yüksek</b>	10	1,62	0,158	
	<b>Total</b>	100	1,57	0,183	
<b>sol III. dalga latansı</b>	<b>Hafif</b>	59	3,67	0,264	0,111
	<b>Orta</b>	31	3,80	0,387	
	<b>Yüksek</b>	10	3,81	0,232	
	<b>Total</b>	100	3,72	0,308	
<b>sol V. dalga latansı</b>	<b>Hafif</b>	59	5,56	0,371	0,039
	<b>Orta</b>	31	5,74	0,335	
	<b>Yüksek</b>	10	5,56	0,367	
	<b>Total</b>	100	5,61	0,366	
<b>sağ I. dalga latansı</b>	<b>Hafif</b>	59	1,58	0,180	0,257
	<b>Orta</b>	31	1,54	0,153	
	<b>Yüksek</b>	10	1,66	0,262	
	<b>Total</b>	100	1,58	0,183	
<b>sağ III. dalga latansı</b>	<b>Hafif</b>	59	3,70	0,305	0,082
	<b>Orta</b>	31	3,77	0,354	
	<b>Yüksek</b>	10	3,82	0,185	
	<b>Total</b>	100	3,73	0,312	
<b>sağ V. dalga latansı</b>	<b>Hafif</b>	59	5,57	0,355	0,011
	<b>Orta</b>	31	5,76	0,305	
	<b>Yüksek</b>	10	5,72	0,345	
	<b>Total</b>	100	5,64	0,348	

BERA sol kulak 90Hz'de V. dalgada anlamlı fark ( $p=0,033$ ) saptandı (Hafif ve Ortalar arasında)

BERA sağ kulak 90Hz I-V interpike latansında. Dalgada anlamlı fark ( $p=0,013$ ) saptandı (Hafif ve Ortalar arasında)

BERA sağ 90 Hz'de III-V intermik latansında anlamlı fark ( $p=0,043$ ) saptandı (Hafif ve Ortalar arasında).

BERA sağ 90Hz'de V. dalgada anlamlı fark ( $p=0,012$ ) saptandı (Hafif ve Ortalar arasında).

Karşılaştırmalar için one way anova kullanıldı Genel Karşılaştırmalar Non-Parametric bir test olan Kruskal-Wallis testiyle, ikili karşılaştırmalar ise Dunn testiyle yapılmıştır.

**Tablo 25. Hasta ve Kontrol gruplarının Odyometride 500-2000Hzde sağ kulakta işitme kaybı şiddeti**

			odyometri sağ 500-2000 ölçümüne göre işitme kaybı			
			Normal	Hafif işitme kaybı	Orta işitme kaybı	Şiddetli işitme kaybı
grup	HASTA	Sayı(n)	65	29	5	1
		%	65,0%	29,0%	5,0%	1,0%
	KONTROL	Sayı(n)	63	28	8	1
		%	63,0%	28,0%	8,0%	1,0%
Total		Sayı(n)	128	57	13	2
		%	64,0%	28,5%	6,5%	1,0%

Hasta ve kontrol gruplarında odyometrik incelemede 500-2000Hz ölçümünde sağ kulaktaki işitme kaybı oranları birbirine benzer bulundu ( $p=0,863$ ).

**Tablo 26. Hasta ve Kontrol gruplarının Odyometride 500-2000Hz'de sol kulakta işitme kaybı şiddeti**

			odyometri sol 500-2000 ölçümüne göre işitme kaybı			
			Normal	Hafif işitme kaybı	Orta işitme kaybı	Şiddetli işitme kaybı
grup	HASTA	Sayı(n)	65	32	3	0
		%	65,0%	32,0%	3,0%	,0%
	KONTROL	Sayı(n)	61	30	8	1
		%	61,0%	30,0%	8,0%	1,0%
Total		Sayı(n)	126	62	11	1
		%	63,0%	31,0%	5,5%	,5%

Hasta ve kontrol gruplarında odyometrik incelemede 500-2000Hz ölçümünde sol kulaktaki işitme kaybı oranları birbirine benzer bulundu ( $p=0,325$ ).

**Tablo 27. Hasta ve Kontrol gruplarının Odyometride 1000-4000Hzde sağ kulakta işitme kaybı şiddeti**

			odyometri sağ 1000-4000 ölçümüne göre işitme kaybı			
			Normal	Hafif işitme kaybı	Orta işitme kaybı	Şiddetli işitme kaybı
grup	HASTA	Sayı(n)	40	47	11	2
		%	40,0%	47,0%	11,0%	2,0%
	KONTROL	Sayı(n)	52	30	15	3
		%	52,0%	30,0%	15,0%	3,0%
Total		Sayı(n)	92	77	26	5
		%	46,0%	38,5%	13,0%	2,5%

Hasta ve kontrol gruplarında odyometrik incelemede 1000-4000Hz ölçümünde sağ kulaktaki işitme kaybı oranları birbirine benzer bulundu ( $p=0,105$ ).

**Tablo 28. Hasta ve Kontrol gruplarının Odyometride 1000-4000Hzde sol kulakta işitme kaybı şiddeti**

			odyometri sol 1000-4000 ölçümüne göre işitme kaybı			
			Normal	Hafif işitme kaybı	Orta işitme kaybı	Şiddetli işitme kaybı
grup	HASTA	Sayı(n)	47	43	9	1
		%	47,0%	43,0%	9,0%	1,0%
	KONTROL	Sayı(n)	49	33	15	3
		%	49,0%	33,0%	15,0%	3,0%
Total		Sayı(n)	96	76	24	4
		%	48,0%	38,0%	12,0%	2,0%

Hasta ve kontrol gruplarında odyometrik incelemede 1000-4000Hz ölçümünde sol kulaktaki işitme kaybı oranları birbirine benzer bulundu ( $p=0,277$ ).

Kontrol ve hastalar arasında odyo ölçümlerine göre oluşan işitme kayıpları arasında herhangi bir istatistik anlamlı farklılık bulunamamıştır (tüm odyo ölçüm dalga ve lokalizasyonları için).

## TARTIŞMA

ET kronik, progresif seyirli, postüral ve kinetik tremorun görüldüğü nörolojik bir hastalıktır. En sık görülen hareket bozukluğudur, en belirgin özelliği kollarda gözlenen 4-12 Hz kinetik tremorudur. Tremorun şiddeti hafiften şiddetli düzeye kadar çeşitlilik gösterir<sup>1</sup>. Prevalans değeri %0,4-3,9 arasındadır<sup>31</sup>.

Klinik özellikleri tremor, diğer motor belirtiler ve nonmotor belirtilerden oluşur. ET, heterojen bir bozukluktur. Hastalarda tremor farklı lokalizasyonlar göstermekte, hastaların ilaç tedavilerine verdikleri yanıt aynı olmamakta ve altta yatan etiyoloji ile nöropatolojik değişiklik biçimleri değişkenlik göstermektedir<sup>3,8,9,10</sup>.

Diğer motor belirtiler de sık olarak gözlenmektedir Yapılan çalışmalarda bazı ET hastalarında dengenin ve tandem yürüyüşün bozulduğunu, hafif düzey okülomotor bozuklukların da görülebileceği gösterilmiştir. Okülomotor işlevlerde subklinik vestibuloserebellar etkilenme gibi farklı işlevlerde bozukluklar saptanmıştır<sup>46,49</sup>.

Özgül kişilik karakterleri, anksiyete, depresif semptomlar ve sosyal fobi gibi bir dizi nonmotor özelliklerin varlığı gün geçtikçe daha fazla tanınmaktadır. Yapılan çalışmalar, motor olmayan özelliklerin (hafif bilişsel bozukluklar ve kişilik değişimleri) ET'li olan hastalarda ortaya çıkabileceğini göstermektedir<sup>93</sup>.

Bilişsel fonksiyonlarda hafif derecelerde bozulma gözlendiği (özellikle yürütücü işlevlerde fonksiyon bozukluğu) yapılan çalışmalarda gösterilmiştir<sup>90,135</sup>.

ET hastaları üzerinde yapılan büyük çaplı bir çalışmada tremor şiddetinden bağımsız olarak ortaya çıkan hafif düzeyde koku alma bozukluğu görülmüştür. Bu bozukluk, Parkinson hastalarında gözlenenden daha hafif düzeydedir<sup>99</sup>.

ET'de kalıtım önemlidir. Aile öyküsü %17 ile %100 arasındaki değerlerde bildirilmiştir<sup>36</sup>.

Çalışmamıza katılan hastaların %44'ünde ailede benzer tremor öyküsü olan kişilerin bulunduğu öğrenilmiştir. Hastalığın başlama yaşını etkileyen faktörlerin incelendiği bir çalışmada aile hikayesi olanlarda olmayanlara göre

hastalığın daha erken başladığı saptanmıştır<sup>136</sup>. Bizim çalışmamızda da aile öyküsü olanlarda ortalama hastalık süresi diğer gruba göre daha uzundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,007$ ).

Yapılan çeşitli çalışmalarda klinik asimetri oranı %18-36 arasında saptanmıştır<sup>137</sup>. Bizim çalışmamızda ise asimetric tremor oranı %24 olarak saptandı.

Literatürde ET'de üst ekstremitelerin %95, başın %34, alt ekstremitelerin %30, sesin %12, dilin %7, yüzün %5 ve gövdenin %5 oranlarında etkilendiği belirtilmiştir<sup>9</sup>. Önceki çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da üst ekstremitelerde tremor daha sık gözlenmiştir.

ET'li hastalarda işitme azlığı etyolojisi ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Literatürde de belirtilen nadir durumlardan bazıları, ailesel meningoserebrovasküler amiloidozis<sup>138</sup>, X'e bağlı ataksi<sup>139</sup> 18q delesyonlu distoni, xeroderma pigmentosa<sup>140</sup> artemisinin<sup>141,142</sup> ve metil civa klorid toksisitesidir<sup>143</sup>.

Bu durumlarda işitme kaybı ve tremor ile birlikte başka semptomlar da gözlenmektedir. Ailesel meningoserebrovasküler amiloidoziste amiloid depozitleri leptomeningeal damarlar, serebrospinal alan, spinal ganglion, periferel sinirler ve bazı iç organlarda birikir. Bunlara bağılı olarak olarak da hastalarda tremor ile birlikte işitme azlığı, ataksi, migren tipi başağrısı, psikomotor bozukluklar görülebilmektedir. Nistagmus, spastik paraparazi, piramidal bulgular, polinöropati, halüsinasyon ve üriner retansiyon bazı hastalarda gözlenmektedir. Kontrastlı MRG serilerinde özellikle silvian fissür yüzeyinde, beyin sapı ve serebellumda değişiklikler gözlenmektedir.

18q delesyonlu distoni'de mental retardasyon, epileptik nöbetler, nistagmus, tremor, kore, sensörinöral işitme kaybı, polinöropati gözlenebilir.

Antimalaryal etkisinin olduğu düşünölen artemisin bitkisinin toksisitesinde gözlenen ataksi, tremor ve işitme azlığının sebebi: beyin sapında yaptığı oksidatif strese bağılanmıştır<sup>141</sup>.

Metil civa klorid organik civa bileşiklerinin en toksik olanıdır. Bu bileşik serebellumdaki granöler nöronlarda ve görme korteksinde hasara neden olur. Görme bozuklukları, ataksi, işitme kaybı gözlenir<sup>143</sup>. Tremor ve işitme azlığı



mevcut olan durumlarda ataksinin de klinik tabloya eşlik etmesi patogeneizde serebellumun önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir<sup>144</sup>. Patogeneizdeki serebellumun rolü PET, MRS çalışmaları ile de desteklenmiştir.

ET'nin ortaya çıkmasına neden olan nörofizyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlığa kavuşturulamamıştır. Serebellar lezyona bağlı olarak tremorun belirgin olarak azalması, ileri olgularda saptanabilen ve alkol alımı ile kontrol altına alınabilen serebellar bulgular (intansiyonel tremor, ataksik ve dismetrik denge kusurları, okülomotor bulgular ve anormal el-göz koordinasyonu) nedeniyle ET patogenezine ilişkin ilk öngörüler ET'nin serebellar patolojiye bağlı olarak ortaya çıktığı şeklinde olmuştur. Bazı çalışmalarda elde edilen bulgular ET'de serebellar disfonksiyonu işaret eder ki buna bir örnek anormal tandem yürüyüşdür<sup>40</sup>.

Ayrıca patogeneizde talamusun rolünü destekleyen pek çok fMRI ve PET çalışması ve elektrofizyolojik inceleme vardır. Yapılan görüntüleme yöntemlerinde olivo-serebellotalamo-kortikal yolak tutulumu ve serebellar korteks hiperaktivitesinin ET'ye neden olduğu düşünülmektedir<sup>6,10,14</sup>. Talamusun ventral intermedius nükleusun stimülasyonu ile ET'deki dramatik düzelme talamokortikal yolakların ET patogeneizindeki rolünü desteklemektedir<sup>40,41,42,51,52,54</sup>.

ET ile işitme azlığı arasındaki ilişkiyi açıklamak için ortaya sürülen görüşlerden biri ventral talamusun anormal uyarıldığıdır. Daha önceden belirtildiği gibi işitsel uyarı inferior kollikulus yoluyla ventral talamusa (medial genikulat cisimcik ) ve transvers temporal girustaki işitsel kortekse iletilir. İşitsel impulslar aynı anda her iki işitsel kortekse ulaştırıldığından tek taraflı işitsel korteks lezyonları işitme kaybına neden olmaz<sup>145</sup>. ET'de de ventral talamusun anormal uyarılmasından şüphelenilmektedir. Bu nedenle ventral talamusta meydana gelen bozuklukların hem tremora hem de işitme kaybına neden olabileceği düşünülmektedir<sup>14</sup>.

Bir diğer görüş ise ET ile işitme kaybı arasındaki olası bir patofizyolojik bağlantının konneksin proteinleri ile ilişkili olduğu yönündedir. Bu proteinler hücreler arası iletişimi düzenler ve işitme kaybının nedenlerinden biri olduğu görülmüştür ET'de gözlenen tremorun en az bir konneksin proteininin

mutasyonuna bağlı olarak ritmojen hücrelerde ortaya çıkan hipersenkroniye bağlı olarak oluştuğu ileri sürmüştür Konneksin genleri, "gap junction" proteinlerinin alt birimlerini kodlarlar. Gap junction proteinleri komşu hücreler arasındaki hızlı haberleşmenin sağlanması için iyonların, ikincil habercilerin ve küçük metabolitlerin hızlı geçişine imkân veren bir yapıdır<sup>14</sup>.

Mutasyona uğraması halinde işitme kaybına neden olan üç önemli konneksin geni bilinmektedir. Konneksin 26, konneksin 31 ve konneksin 30 'dur. Sendromik olmayan otozomal resesif işitme kayıplarının %50'sini konneksin 26 mutasyonu oluşturmaktadır. Konneksin 31 mutasyonu sonucu sensorinöral işitme kaybı ile birlikte polinöropati de gözlenir. Yüksek frekanslarda asimetrik işitme kaybı ile karakterize sendromik olmayan işitme kaybı konneksin 26 ile ilişkilendirilmiştir. Kompanse edilebilmesi nedeniyle tespit edilmesi gecikse de genellikle çocukluk döneminde bulgu vererek tespit edilmektedir<sup>146</sup>. Mutasyona uğraması durumunda tremor ile birlikteliği gösterilen konneksin genleri ise konneksin 36<sup>147</sup> ve konneksin 47'dir<sup>148</sup>.

İleri de yapılacak çalışmalarda hem ET'ye hem de işitme azlığına neden olan ortak bir konneksin gen mutasyonu bulunabilir. Yaşlılıkta görülen işitme kaybının patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi bir takım risk faktörleriyle ilişkilendirilmektedir<sup>149,150</sup>.

İşitme kaybı ayrıca çeşitli depresyon ve demans türleriyle de yakından ilişkilidir ancak bunlar arasındaki nedensel ilişki kesin olarak belirlenememiştir<sup>151</sup>.

Depresif duygu durumu subjektif olarak işitme azlığına neden olmaktadır. Nagy ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları çalışmada kemik iletimli saf ses odyometrisinde depresyonu olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sağ kulakta %28.6, sol kulakta %36.5 anormal sonuçla karşılaşılmıştır. Bu çalışma ile depresyonda işitme azlığı objektif olarak raporlanmıştır<sup>152</sup>.

Popülasyona dayalı evler gezilerek yapılan önceki bir çalışmada, depresif semptom oranının eşleştirilmiş semptomlarla karşılaştırıldığında ET vakalarında daha yüksek olduğu görülmüştür<sup>153</sup>. Benito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada depresif yakınmaları kontrol grubuna oranla ET vakalarında daha yaygın olmuştur<sup>15</sup>.

Depresif duygu hali subjektif olarak işitme azlığına neden olmaktadır. Nagy ve arkadaşlarının 2004 yılında yapmış oldukları çalışmada kemik iletimli saf ses odyometrisinde depresyonu olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sağ kulakta %28.6, sol kulakta %36.5 anormal sonuçla karşılaşılmıştır. Bu çalışma ile depresyonda işitme azlığı objektif olarak da dökümente edilmiştir. Biz bu nedenle randomizasyon sırasında depresyon tanısı alan hastalar çalışmaya almadık.

Otoimmün ve bazı vaskülitik hastalıklarda işitme azlığı tanımlanmıştır. Vaskülitik hastalıklarda işitme azlığının nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Bilinen otoimmün ve vaskülitik hastalığı olan bireyler çalışma dışı tutuldu.

Her ne kadar daha önce yapılan çalışmalarda işitme kaybı ET'li hastalarda sık görüldüğü belirtilse de<sup>14,15</sup> bu semptom henüz sistematik olarak incelenmiş değildir. Bu çalışmadaki amacımız ET vakalarının kontrollerle karşılaştırıldığında işitme bozukluğu görülüp görülmediğinin objektif yöntemlerle göstermekti.

ET'li hastalarda gözlenebilen işitme kaybını ortaya çıkaran patoloji beyin sapında yer alan ve serebellumla bağlantıları olan yolların etkilenmesi sonucu olabileceği için Beyin Sapı Uyarılmış Potansiyelleri'ni inceledik. BERA verilen stimulusu takip eden 10 msn içerisinde ortaya çıkan 7 dalgadan oluşur. İşitme eşiği değerlendirilmesinde V. dalganın elde edildiği en düşük değer eşik değeri olarak kabul edilmektedir<sup>134</sup>.

Ondo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların kendilerinin bildirdiği işitme bozukluğunun önemli oranda daha fazla olduğu ve bu hastalarda kontrollere ve Parkinson Hastalarına oranla işitme cihazı kullanma olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür. İşitme bozukluğu tremor şiddeti, yaş ve erkek cinsiyetiyle korelasyon göstermiştir. Bu çalışmada hastaların ortalama yaşı  $66.2 \pm 13.5$  olup,) 250 hastanın 42'si (%16,8) işitme cihazı kullanmaktaydı<sup>14</sup>.

Ondo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların yaş ortalaması:  $66,2 \pm 13.5$  iken bizim hastaların yaş ortalaması  $56,3 \pm 16,7$  idi. Bu çalışmada hastalar ve kontrol bireylerinin birbiriyle örtüşen çok sayıda özelliği söz konusu olmuştur. İlerleyen yaşa bağlı olarak odyometrik ölçümlerin değişebileceği düşünüldüğünde bu; çalışmamızın bir üstünlüğüdür.

Benito ve arkadaşlarının yaptığı popülasyona dayalı bir çalışmada 248 ET hastasının 96'sı (%38.7) işitme kaybı bildirilmiştir. 4669 kontrolden ise 1371'inde işitme kaybı bildirilmiştir.( $p=0.002$ )<sup>15</sup>. Bu çalışma da epidemiyolojik bir çalışma olup katılımcılara odyolojik tetkik uygulanmamıştır.

Louis ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 94 ET hastasının 20'sinde işitme azlığı şikayeti olup, bunlardan 18'i 70 yaş ve üzeri yaşta ve bu 18 hastanın tamamının işitme cihazı kullanmakta olduğu öğrenilmiştir. Ancak bu çalışmada olgu-kontrol tasarımı istatistiksel olarak tam uygun olmamıştır. Bu çalışmaya seçilen hastalar, ciddi hastalığı bulunan ve daha ciddi semptomları olan hastalardır. İşitme bozukluğu tek bir soruyla raporlanmış ve işitme bozukluğu ile ilgili objektif ölçümler yapılmamıştır. Bunlar da bulguları etkilemiştir<sup>14,16</sup>.

Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde ET hastalarının bildirdikleri işitme azlığı kontrol grubuna göre daha fazlaydı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p =0,003$ ).

Yaptığımız çalışmada her 2 grup arasındaki odyometrik tetkikler ve BERA arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Yaşa bağlı işitme kaybı olasılığı düşünüldüğünde Ondo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre bizim hastaların yaş ortalamasının daha genç olması bizim çalışmamızın üstünlüğüdür<sup>14</sup>.

Benito ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma her ne kadar popülasyona dayalı bir çalışma olması açısından anlamlıysa da, işitme bozukluğu yakınmaları dikkat bozukluğu ve reseptif dile ilişkin sorunlardan da kaynaklanabilir. Bu faktörler değerlendirilmemiştir.

Ondo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ET'li olguların işitme fonksiyonlarının incelenmesi ve karşılaştırılması sonucunda ET olgularında özellikle yüksek frekanslarda belirgin olan işitme kaybı ve karmaşık cümleleri anlama kusurunun varlığını ortaya koymuş; tremor şiddeti ile işitme kaybı ve işitme cihazı kullanımının doğru orantılı olarak arttığı bildirilmiştir<sup>14</sup>.

Yaptığımız odyometrik tetkiklerde tremor şiddeti arttıkça odyometride işitme kaybının arttığını saptadık. Odyometrinin subjektivitesini gidermek amacıyla hastalara objektif bir test olan BERA tetkiki yaptık. Uyarılmış

potansiyeller duyarlı, objektif ve defalarca kayıtlanabilir özelliktedir. Hasta kooperasyonu gerektirmez. İşitme eşiklerinin belirlenmesinde ve işitme ile ilgili periferden santrale kadar uzanan yol boyunca oluşan patolojilerin belirlenmesinde en objektif yöntemdir Retrokoklear patolojileri koklear patolojilerden ayırt edilmesinde güvenilirlik oranı yüksektir<sup>131</sup>. V. dalga BERA'nın en belirgin dalgasıdır. BERA V. Dalgasının değişen stimulus şiddetlerinde elde edilen latans değerlerinden oluşan fonksiyon eğrisi, ortaya koyduğu konfigürasyonla periferik ve santral işitme kayıplarının ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Yaptığımız BERA incelemesinde dominant elde tremor şiddeti arttıkça( tüm hastalarda sağ el idi) sağ kulak ve sol kulakta V. dalga latansı, sağ kulak I-V ve sağ kulak III-V intermik latansları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu durum bize tremor şiddeti arttıkça işitme kaybında artış olduğunu göstermesinin yanı sıra patolojinin kaynağının III. ve V. dalga arasında bir lokalizasyonda olduğunu düşündürmektedir.

Daha önceden belirtildiği gibi BERA kaydında I. dalga akustik sinirden, II. Dalga koklear nükleuslardan, III. dalga superior oliver kompleksten, IV. dalga lateral lemniskustan, V. dalga inferior kollikulustan, VI. ve VII. dalgalar medial genikulat cisimden köken almaktadır. İşitsel yollara bakılacak olursa sulcus bulbopontinustan beyin sapına giren akustik sinir, ponsun alt yarısında koklear nükleuslarda sonlanır. Akustik sinir ve koklear nükleuslar arasındaki bağlantı ipsilateral, daha üstteki bağlantılar bilateraldir<sup>125,154</sup>. Koklear nükleuslardan çıkan sinir lifleri superior oliver komplekse ulaşırlar. Superiyor oliver kompleks (SOK) ponsun gri cevherinin hemen arkasında yer alır, birkaç nükleustan oluşmuştur. SOK lateral lemniskus ve inferior kollikulusa çıkan lifler gönderirken; inen lifleri ise korti organı, iç ve dış titretilen tüylü hücrelerine ulaşır. Lateral lemniskus asendan ve desendan işitsel liflerin meydana getirdiği ponsun üst yarısında yerleşimli bir demettir. Lateral lemniskus, koklear çekirdekler ve SOK'u inferior kollikulusa bağlar. Çıkan işitme lifleri mezensefalonda bulunan inferior kollikulustan sonra sinir lifleri medial genikulat cisime uzanır<sup>154</sup>. Medial genikulat cisim talamusta bulunur ve inferior kollikulustan çıkan lifler ve işitme kompleksinden inen lifleri alır. Primer işitme kompleksi temporal lobun üst kısmında yerleşmiş olan Brodman 41 ve 42'dir<sup>125,154</sup>.

Çalışmamızdaki BERA kayıtlarında I-V ve III-V intermik latanslarında uzama olması bize beyin sapı düzeyinde özellikle SOK ile inferior kollikulus arasında fonksiyonel iletiyi bozan bir patoloji olabileceğini düşündürmektedir.

İleride yapılacak genetik, fizyolojik ve odyometrik çalışmaların ET hastalarında işitme kaybının olası patofizyolojik mekanizmalarına ışık tutması ümit ederiz. Bu konuyla ilgili objektif işitme testlerinin yapıldığı büyük çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ET'de işitme kaybına ilişkin yayımlanmış çalışmalar kesin bilgiler içermemektedir. Yaş, ilaç kullanımı, gürültüye maruz kalma ve eş zamanlı görülen tıbbi durumlar konusunda yeterli düzeyde kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Ayrıca postmortem çalışmaların işitme bozukluğu olan ET hastalarında yarattığı patolojiden sorumlu beyin yapılarının (örn. talamus, çapraz temporal girus) patolojik değişikliklere dikkat çekmesini umuyoruz. İlerideki çalışmaların *ET için terapötik talamik derin beyin stimülasyon prosedürlerinin* işitme bozukluğu üzerine etkilerinin olup olmadığını belirlemesini umuyoruz.

## SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Esansiyel tremor ve kontrol grubundaki kişilere “işitme ile ilgili şikâyetiniz var mı?” diye sorduğumuzda, ET’si olan 100 hastanın 19’u (% 19) bu soruyu evet diye yanıtladı, kontrol grubundaki 100 kişiden ise 2 tanesi bu soruyu evet diye yanıtladı.

ET’si olan hastaların %35’inde işitme bozukluğu saptandı. ET hastaları ve kontrol grubundaki gönüllülere yapılan odyolojik tetkikler sonucunda; istatistiksel olarak hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulamadık.

Tremor şiddeti arttıkça odyometrik tetkiklerde ve Beyin sapı işitsel cevaplarında (BERA) işitme kaybının arttığı gözlemlendi. Bu sonuçlar incelendiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi. Bu sonuçlar bize ET’de tremor şiddeti arttıkça işitme kaybında artış olduğunu göstermektedir. Lokalizasyon olarak ise beyin sapı düzeyinde superior oliver kompleks ile inferior kollikulus arasında fonksiyonel iletiyi bozan olası bir patoloji olabileceğini düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Louis ED. Clinical practice. Essential tremor. *N Engl J Med*. 2001 20;345:887-91.
2. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales JM, Vega S, Molina JA. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain *Mov Disord*. 2003;18:389-94.
3. Louis ED. Etiology of essential tremor: should we be searching for environmental causes? *Mov Disord*. 2001;16:822-9.
4. Louis ED, Ford B, Frucht S, Barnes LF, X-Tang M, Ottman R. Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study. *Ann Neurol*. 2001;49:761-9.
5. Rajput A, Robinson CA, Rajput AH. Essential tremor course and disability: A clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology*. 2004;62:932-6.
6. Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol*. 2005;4:100-10.
7. Louis ED, Barnes LF, Albert SM et al. Correlates of functional disability in essential tremor. *Mov Disord*. 2001;16:914-20.
8. Benito-Leon J, Louis ED. Clinical update: diagnosis and treatment of essential tremor. *Lancet Neurol*. 2007;369:1152-4.
9. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED et al. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005;64:2008-20.
10. Benito-Leon J, Louis ED: Essential tremor: emerging views of a common disorder. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2:666-78.
11. Martinelli P, Rizzo G, Manners D et al. Diffusion-weighted imaging study of patients with essential tremor. *Mov Disord*. 2007;22:1182-5.
12. Elble RJ. Animal models of action tremor. *Mov Disord*. 1998;13:35-9.
13. Nahab FB, Peckham E, Hallett M. Essential tremor, deceptively simple. *Pract Neurol*. 2007;7:222-33.
14. Ondo WG, Sutton L, Dat Vuong K, Lai D, Jankovic J. Hearing impairment in essential tremor. *Neurology*. 2003;61:1093-7.
15. Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Reported Hearing Impairment in Essential Tremor: A Population-Based Case-Control Study *Neuroepidemiology* 2007;29:213-7.



16. Louis ED, Borden S, Moskowitz CB: Essential tremor centralized brain repository: diagnostic validity and clinical characteristics of a highly selected group of essential tremor cases. *Mov Disord* 2005;20:1361–5.
17. Smaga S. Tremor. *Am Fam Physician*.2003;68:1545-52.
18. Chen JJ, Swope DM. Essential tremor: Diagnosis and treatment. *Pharmacotherapy*. 2003;23:1105-22.
19. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Essential tremor-the most common movement disorder in older people. *Age and Ageing* 2006;35: 344-9.
20. Bain PG. Tremor. *Parkinsonism and related disorders* 2007;13;369-74.
21. Bhidayasiri R. Differential diagnosis of common tremor syndromes. *Postgrad Med J* 2005;81:756-62.
22. Sullivan KL, Hauser RA, Zesiewicz TA. Essential tremor epidemiology, diagnosis and treatment. *Neurologist*. 2004;10:250-8.
23. 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.
24. Findley LJ. Classification of tremors. *J Clin Neurophysiol*. 1996;13:122-32.
25. Jankovic J. Essential tremor: a heterogenous disorder.*Mov Disord*. 2002;17:638-44.
26. Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, Krack P. The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve*. 2001;24:716-35.
27. Elble RJ. Essential tremor is a monosymptomatic disorder. *Mov Disord* 2002;17: 633-7.
28. Louis ED, Greene P. Essential tremor. In Rowland LP, ed. *Merritt textbook of neurology*,10th edition.2000: 678–79.
29. Louis ED, Ford B, Pullman S, Baron K. How normal is “normal”?Mild tremor in a multi-ethnic cohort of normal subjects. *Arch Neurol* 1998;55:222-7.
30. Louis ED, Wendt KJ, Ford B. Senile tremor: what is the prevalence and severity of tremor in older adults? *Gerontology* 2000;46:12-6.
31. Louis ED, Ottman R, Hauser WA. How common is the most common adult movement disorder?: estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Mov Disord* 1998;13:5-10.

- 32.** Dogu O, Sevim S, Camdeviren H, et al. Prevalence of essential tremor: door-to-door neurological exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology* 2003;61:1804-7.
- 33.** Sur H, Ilhan S, Erdoğan H, Oztürk E, Taşdemir M, Börü UT. Prevalence of essential tremor: a door-to-door survey in Sile, Istanbul, Turkey. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15:101-4.
- 34.** Bain PG, Findley LJ, Thompson PD, et al. A study of heredity of essential tremor. *Brain* 1994;117:805–24.
- 35.** Adams RD, Victor M, Ropper A, Principles of Neurology. Fourth edition, 1998: Chapter 5, 78-9.
- 36.** Louis ED, Ottman R. How familial is familial tremor? The genetic epidemiology of essential tremor. *Neurology* 1996;46: 1200-5.
- 37.** Gulcher JR, Jonsson P, Kong A, et al. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nat Genet* 1997; 17: 84–7
- 38.** Higgins JJ, Pho LT, Nee LE. A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov Disord* 1997; 12: 859–64.
- 39.** Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurkland LT. Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 466–70.
- 40.** McAuley J, Marsden C. Physiological and pathological tremors and rhythmic central motor control. *Brain* 2000; 123: 1545–67.
- 41.** Elble RJ. Report from a U.S. conference on essential tremor. *Mov Disord* 2006; 21: 2052-61.
- 42.** Louis ED, Shungu D, Chan S. Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurosci Lett.* 2002;333:17-20.
- 43.** Tedeschi G, Bertolini A, Campbell G, et al. Reproducibility of proton MR spectroscopic imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17:1871-9.
- 44.** Ross BD, Bluml S. Neurospectroscopy. In: Neuroimaging. Second edition; A Companion to Adams and Victor's Principles of Neurology, Greenberg Greenberg JO, ed. New York: McGraw-Hill, 1999: chapter 19:27-73.
- 45.** Louis ED, Vonsattel JP. The Emerging Neuropathology of Essential Tremor. *Mov Disord* 2008; 23:174-182.

46. Deuschl G, Wenzelburger R, Löffler K, Raethjen J, Stolze H. Essential tremor and cerebellar dysfunction Clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain* 2000; 123: 1568-80.
47. Lorenz D, Deuschl G. Update on pathogenesis and treatment of essential tremor. *Curr Opin Neurol.* 2007; 20: 447–52.
48. Deuschl G, Bergman H. Pathophysiology of nonparkinsonian tremors. *Mov Disord* 2002; 17: 41-8.
49. Helmchen C, Hagenow A, Miesner J, et al. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain*, 2003;126:1319–32.
50. Pinto A, Lang A, Chen R. The cerebellothalamocortical pathway in essential tremor. *Neurology* 2003; 60: 1985–7.
51. Brooks DJ, Playford ED, Ibanez V, Sawle GV, Thompson PD, Findley LJ, Marsden CD. Isolated tremor and disruption of the nigrostriatal dopaminergic system: an 18F-dopa PET study. *Neurology.* 1992;42:1554-60.
52. Lozano A. Vim Thalamic Stimulation for tremor. *Arch Med Res.* 2000; 31: 266-9.
53. Britton TC, Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, Findley LJ, Marsden CD. Rapid wrist movements in patients with essential tremor. The critical role of the second agonist burst. *Brain* 1994; 117: 39-47.
54. Hua SE, Lenz FA, Zirh TA, Reich SG, Dougherty PM. Thalamic neuronal activity correlated with essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64:273-6.
55. Wilms H, Sievers J, Deuschl G. Animal models of tremor. *Mov Disord* 1999; 14: 557–71.
56. Tariq M, Arshaduddin M, Biary N. 2-Deoxy-<sup>3</sup>H-glucose attenuates harmaline induced tremors in rats. *Brain Res* 2002; 945: 212-8.
57. Sethi KD. Tremor. *Curr Opin Neurol.* 2003;16:481-5.
58. Louis ED, Faust P, Vonsattel J, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007;130: 3297–307.
59. Louis ED, Vonsattel JP, Honig LS, Ross GW, Lyons KE, Pahwa R. Neuropathologic findings in essential tremor. *Neurology.* 2006;66:1756-9.

- 60.** 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.
- 61.** Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med.* 2000;342:461-8.
- 62.** Mally J, Baranyi M, Vizi ES. Change in the concentrations of amino acids inCSF and serum of patients with essential tremor. *J Neural Transm.* 1996; 103: 555-60.
- 63.** Deng H, Le W, Jankovic J. Genetics of essential tremor. *Brain* 2007;130: 1456–64.
- 64.** Louis ED, Fried LP, Fitzpatrick AL, Longstreth WT, Newman AB. Regional and racial differences in the prevalence of physician-diagnosed essential tremor in the United States. *Mov Disord* 2003; 18:1035–40.
- 65.** Louis ED, Marder K, Cote L et al. Differences in the prevalence of essential tremor among elderly African-Americans, Whites and Hispanics in Northern Manhattan, NY. *Arch Neurol* 1995; 52: 1201–5.
- 66.** Haerer AF, Anderson DW, Schoenberg BS. Prevalence of essential tremor. Results from the Copiah County study. *Arch Neurol* 1992; 39: 750–1.
- 67.** Tanner CM, Goldman SM, Lyons KE et al. Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs. environmental determinants of etiology. *Neurology* 2001; 57: 1389–91.
- 68.** Higgins JJ, Loveless JM, Jankovic J, Patel PI. Evidence that a gene for essential tremor maps to chromosome 2p in four families. *Mov Disord* 1998; 13: 972-7.
- 69.** Kovach MJ, Ruiz J, Kimonas K et al. Genetic heterogeneity in autosomal dominant essential tremor. *Genet Med.* 2001; 3: 197-9.
- 70.** Whaley NR, Putzke JD, Baba Y, Wszolek ZK, Uitti RJ. Essential tremor: phenotypic expression in a clinical cohort. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13:333-9.
- 71.** Lorenz D, Frederiksen H, Moises H, et al. High concordance for essential tremor in monozygotic twins of old age. *Neurology* 2004;62:208-11.
- 72.** Louis E, Jurewicz E, Applegate L. Association between essential tremor and blood lead concentration. *Environ Health Perspect.* 2003; 111: 1707-11.

- 73.** Louis ED, Zheng W, Jurewicz EC, et al. Elevation of blood beta-carboline alkaloids in essential tremor. . *Neurology*. 2002; 59:1940-4.
- 74.** Louis ED, Jiang W, Pellegrino K. et al. Elevated blood harmine (1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indole) concentrations in essential tremor. *Neurotoxicology*. 2008;29:294-300.
- 75.** Louis ED, Zheng W, L.Applegate, L.Shi, Factor-Litvak P. Blood harmine concentrations and dietary protein consumption in essential tremor. *Neurology* 2005;65:391-6.
- 76.** Rowland LP. *Merritt's Neurology*. 11th. Edition, chapter 113; sy 678
- 77.** 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.
- 78.** Louis ED, Jurewicz EC, Watner D. Community-based data on associations of disease duration and age with severity of essential tremor: implications for disease pathophysiology. *Mov Disord* 2003; 18: 90-3.
- 79.** Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest tremor in essential tremor patients: prevalence, clinical correlates, and electrophysiological characteristics. *Arch Neurol* 2003; 60: 405-10.
- 80.** Tse W, Libow L, Neufeld R, et al. .Prevalence of movement disorders in an elderly nursing home population. *Arch Gerontol Geriatr*. 2008;46:359-66.
- 81.** Louis ED, 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: 432-6.
- 82.** Lou JS, Jankovic J. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology* 1991;41: 234-8.
- 83.** Klebe S, Stolze H, Gensing K. et al. Influence of alcohol on gait in patients with essential tremor. *Neurology* 2005; 65: 96-101.
- 84.** Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:646-50.
- 85.** Kulisevsky J, Avila A, Barbanoj M, et al. Acute effects of levodopa on neuropsychological performance in stable and fluctuating Parkinson's disease patients at different levodopa plasma levels. *Brain*. 1996;119:2121-32.

- 86.** Julia Benito-Leon, Louis ED, Felix Bermejo-Pareja, et al. Population-based case control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology* 2006;66:69-74.
- 87.** Biary N, Koller W, Langenberg P. Correlation between essential tremor and migraine headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:1060-2.
- 88.** Louis ED, Bromley SM, Jurewicz EC, Watner D. Olfactory dysfunction in essential tremor: a deficit unrelated to disease duration or severity. *Neurology*. 2002;59:1631-3
- 89.** Gasparini M, Bonifati V, Fabrizio E, et al. Frontal lobe dysfunction in essential tremor. A preliminary study. *J Neurol* 2001; 248: 399-402.
- 90.** Lombardi WJ, Woolston DJ, Roberts WJ, Gross RE. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 2001; 57: 785-90.
- 91.** Lacritz LH, Dewey R Jr, Giller C, Cullum CM. Cognitive functioning in individuals with "benign" essential tremor. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8: 125-9.
- 92.** Duane DD, Vermillion KJ. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 2002; 58: 1706.
- 93.** Chatterjee A, Jurewicz EC, Applegate LM, Louis ED: Personality in essential tremor: further evidence of non-motor manifestations of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 958-61.
- 94.** Larsson T, Sjogren T. Essential tremor: a clinical and genetic population study. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1960;36: 1-176.
- 95.** Louis ED, Ottman RA, Ford B, et al. The Washington Heights Essential Tremor Study: methodologic issues in essential-tremor research. *Neuroepidemiology* 1997; 16: 124-33.
- 96.** Elble RJ. Central mechanisms of tremor. *J Clin Neurophysiol*. 1996;13:133-44.
- 97.** Louis ED, Marder K, Jurewicz EC, Watner D, Levy G, Mejia- Santana H. Body mass index in essential tremor. *Arch Neurol* 2002;59: 1273-7.
- 98.** Dogu O, Sevim S, Louis ED, Kaleagasi H, Aral M. Reduced body mass index in essential tremor: a population-based study in Mersin Province, Turkey. *Arch Neurol* 2004; 61: 386-9.
- 99.** Anthony Kincaid. Essential Tremor, *Neurology* 2002

- 100.** 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.
- 101.** Gironell A, Kulisevsky J, Pascual-Sedano B, Barbanj M. Routine neurophysiologic tremor analysis as a diagnostic tool for essential tremor: a prospective study. *J Clin Neurophysiol*. 2004; 21: 446-50.
- 102.** Jain S, Lo S, Louis ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Arch Neurol*. 2006;63:1100-4.
- 103.** Milanov I. Clinical and electromyographic assessment of essential tremor treatment. *Parkinsonism Relat Disord*. 2002;8:343-8.
- 104.** Schrag A, Münchau A, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. Essential tremor: an overdiagnosed condition? *J Neurol*. 2000;247:955-9.
- 105.** Deuschl G, Krack P, Lauk M, Timmer J. Clinical neurophysiology of tremor. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:110-21.
- 106.** Jenkins IH, Bain PG, Colebatch JG, et al. A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections. *Ann Neurol* 1993; 34: 82-90.
- 107.** Colebatch JG, Findley LJ, Frackowiak RSJ, Marsden CD, Brooks DJ. Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor. *Lancet*. 1990 27;336:1028-30.
- 108.** Wills AJ, Jenkins IH, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. Red nuclear and cerebellar but no olivary activation associated with essential tremor: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 1994; 36: 636-42.
- 109.** Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000; 15: 503-10.
- 110.** Antonini A, Moresco RM, Gobbo C, et al. The status of dopamine nerve terminals in Parkinson's disease and essential tremor: a PET study with the tracer [11-C]FE-CIT. *Neurol Sci* 2001; 22: 47-8.
- 111.** Louis ED, Ford B, Lee H, Andrews H, Cameron G. Diagnostic criteria for essential tremor: a population perspective. *Arch Neurol*. 1998;55:823-8.

- 112.** Louis ED, Ford B, Lee H, Andrews H. Does a screening questionnaire for essential tremor agree with the physicians' examination? *Neurology* 1998; 50: 1351-7.
- 113.** Louis ED, Ford B, Pullman S. Prevalence of asymptomatic tremor in relatives of patients with essential tremor. *Arch Neurol* 1997; 54: 197-200.
- 114.** Chouinard S, Louis ED, Fahn S. Agreement among movement disorder specialist on the clinical diagnosis of essential tremor. *Mov Disord* 1997;12: 973-6.
- 115.** Louis ED, Barnes LF, Wendt KJ, et al. Validity and test-retest reliability of a disability questionnaire for essential tremor. *Mov Disord*. 2000;15:516-23.
- 116.** Gunal DI, Afsar N, Bekiroglu N, Aktan S. New alternative agents in essential tremor therapy: double-blind placebo-controlled study of alprazolam and acetazolamide. *Neurol Sci*. 2000;21:315-7.
- 117.** Growden JH, Shahani BT, Young RR. The effect of alcohol on essential tremor. *Neurology* 1975; 25: 259-62.
- 118.** Koller WC, Biary N. Effect of alcohol on tremors: comparison with propranolol. *Neurology* 1984; 34: 221-2.
- 119.** Koller WC, Lyons KE, Wilkinson SB, Troster AI, Pahwa R. Long-term safety and efficacy of unilateral deep brain stimulation of the thalamus in essential tremor. *Mov Disord*. 2001;16:464-8.
- 120.** Niranjana A, Kondziolka D, Baser S, Heyman R, Lunsford LD. Functional outcomes after gamma knife thalamotomy for essential tremor and MS-related tremor. *Neurology* 2000; 55: 443-6.
- 121.** Young RF, Jacques K, Mark R, et al. Gamma knife thalamotomy for treatment of tremor: long-term results. *J Neurosurg* 2000;93: 128-35.
- 122.** Lundervold DA, Poppen R. Biobehavioral rehabilitation for older adults with essential tremor. *Gerontologist*. 1995;35:556-9.
- 123.** Akyıldız NA: Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 1998
- 124.** Katz J. Handbook of Clinical Audiology. Fourth edition.1994 Chapter 3;25-7
- 125.** Hall JW, Rupp KA., Auditory brainstem response: recent developments in recording and analysis, *Adv Otorhinolaryngol.*, 1997;53:21-45.
- 126.** Probst R, Lonsbury BL, Martin M, Martin GK; A Review of Otoacoustic



Emissions, *Jou Acous Som* 1991; 89: 2027-67.

**127.** Esmer N, Akiner M, Karasalihoğlu A. *Klinik Odyoloji*. Ankara: Bilim Yayınları, 1995; bölüm 4:55-89.

**128.** Çelik O: *Kulak Burun Boğaz hastalıkları ve Bas Boyun Cerrahisi*. Turgut yayıncılık, Ankara, 2002; bölüm 2:10-45.

**129.** Cho TH, Fischer C, Nighoghossian N, Hermier M, Sindou M, Mauguière F. Auditory and electrophysiological patterns of a unilateral lesion of the lateral lemniscus. *Audiol Neurotol*. 2005;10:153-8.

**130.** de Almeida FS, Pialarissi PR, Paiva Júnior LE, Almeida MA, Silva A. Auditory middle latency evoked responses: a standardizing study. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006;72:227-34.

**131.** Glasscock ME, Jackson CG, Josey AF, Dickins JR, Wiet RJ, Brain stem evoked response audiometry in a clinical practice, *Laryngoscope*. 1979; 89:1021-35.

**132.** Borgmann C, Ross B, Draganova R, Pantev C. Human auditory middle latency responses: influence of stimulus type and intensity. *Hear Res*. 2001;158:57-64.

**133.** Kimiskidis VK, Lalaki P, Papagiannopoulos S. Sensorineural hearing loss and word deafness caused by a mesencephalic lesion: clinicoelectrophysiologic correlations. *Otol Neurotol*. 2004;25:178–82.

**134.** Vitte E, Tankéré F, Bernat I, Zouaoui A, Lamas G, Soudant J. Midbrain deafness with normal brainstem auditory evoked potentials. *Neurology*. 2002;58:970-3.

**135.** Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F; Neurological Disorders in Central Spain Study Group: Elderyl-Onset Essential tremor is associated with dementia *Neurology* 2006; 66: 1500-5.

**136.** Louis ED, Ottman R. Study of possible factors associated with age of onset in essential tremor. *Mov Disord*. 2006; 21: 1980-6.

**137.** Louis ED, Wendt KJ, Pullman SL, Ford B. Is essential tremor symmetric? Observational data from a community-based study of essential tremor. *Arch Neurol* 1998; 55: 1553-9.

**138.** Garzuly F, Vidal R, Wisniewski T, Brittig F, Budka H. Familial meningocerebrovascular amyloidosis, Hungarian type, with mutant transthyretin (TTR Asp18Gly). *Neurology*. 1996;47:1562-7.

- 139.** Verhagen WI, Huygen PL, Arts WF. Multi-system signs and symptoms in X-linked ataxia carriers. *J Neurol Sci.* 1996;140:85-90.
- 140.** Mimaki T, Tagawa T, Tanaka J, Sato K, Yabuuchi H. EEG and CT abnormalities in xeroderma pigmentosum. *Acta Neurol Scand.* 1989;80:136-41.
- 141.** Toovey S. Are currently deployed artemisinin neurotoxic? *Toxicol Lett.* 2006 10;166:95-104.
- 142.** Genovese RF, Newman DB. Understanding artemisinin-induced brainstem neurotoxicity. *Arch Toxicol.* 2008;82:379-85.
- 143.** Vettori MV, Alinovi R, Belletti S, Goldoni M, Franchini I, Mutti A. In vitro models for the evaluation of the neurotoxicity of methylmercury. Current state of knowledge. *Med Lav.* 2003;94:183-91.
- 144.** Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. *Neurology in Clinical Practice* 4th edition. 2004;Chapter 75: 2102-3.
- 145.** Kimura A, Donishi T, Okamoto K, Tamai Y. Topography of projections from the primary and non-primary auditory cortical areas to the medial geniculate body and thalamic reticular nucleus in the rat. *Neuroscience.* 2005;135:1325-42.
- 146.** Löffler J, Nekahm D, Hirst-Stadlmann A, et al. Sensorineural hearing loss and the incidence of Cx26 mutations in Austria. 2001; 9:226-30.
- 147.** Placantonakis DG, Bukovsky AA, Zeng XH, Kiem HP, Welsh JP. Fundamental role of inferior olive connexin 36 in muscle coherence during tremor. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101: 7164-9.
- 148.** Odermatt B, Wellershaus K, Wallraff A, et al. Connexin 47 (Cx47) deficient mice with enhanced green fluorescent protein reporter gene reveal predominant oligodendrocytic expression of Cx47 and display vacuolized myelin in the CNS. *J Neurosci.* 2003;23:4549-59.
- 149.** Spencer JT. Hyperlipoproteinemias in the etiology of inner ear disease. *Laryngoscope.* 1973;83:639-78.
- 150.** Morizono T, Paparella MM. Hypercholesterolemia and auditory dysfunction: experimental studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1978;87:804-14.
- 151.** Gold M, Lightfoot LA, Hnath-Chisolm T. Hearing loss in a memory disorders clinic. A specially vulnerable population. *Arch Neurol.* 1996;53:922-8.

- 152.** Nagy E, Claussen CF, Bencze G, Heid L, Bencsik B, Kersebaum M. Depressive disorder in relation to neurootological complaints. *Int Tinnitus J.* 2004; 10:58-64.
- 153.** Dogu O, Louis ED, Sevim S, Kaleagasi H, Aral M: Clinical characteristics of essential tremor in Mersin, Turkey: a populationbased door-to-door study. *J Neurol* 2005; 252: 570-4.
- 154.** Muş N, Özdamar O. İşitsel beyin sapı cevapları. *Temel Bilimler ve Klinik Uygulamaları.* 1996

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

**AFT** : Artmış Fizyolojik Tremor

**BERA** : Beyin sapı işitsel cevabı

**dB**: Desibel

**EMG** : Elektromyografi

**MRG**: Manyetik Rezonans Görüntüleme

**MRS**: Manyetik Rezonans Spektroskopi

**MGC**: Medial Genikulat cisimcik

**LC**: Lokus sereleus

**PH**: Parkinson Hastalığı

**PET**: Pozitron Emisyon Tomografi

**SOK**: Superior Olivar Kompleks

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b><u>Şekiller</u></b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil 1. İşitme Yolları ve Uyarılmış Potansiyeller .....	33
Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları grafiği .....	39

## TABLolar DİZİNİ

<b><u>Tablolar</u></b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
Tablo 1. Esansiyel Tremor Ayırıcı Tanısı .....	22
Tablo 2. İşitme Kaybının Tanımlanması .....	31
Tablo 3. WHIGET Tanı Kriterleri .....	35
Tablo 4. ET tanılı hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun cinsiyet dağılımı .....	39
Tablo 5. Çalışmamızdaki hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı .....	40
Tablo 6. ET tanılı hastaların aile öyküsüne göre ayrılmasını gösteren tablo ....	40
Tablo 7. Aile öyküsü olan ve olmayan grupta tremor başlangıç tarihi .....	41
Tablo 8. ET tanılı hastalarda sağ elde görülen postüral tremor şiddeti .....	41
Tablo 9. ET tanılı hastalarda sol elde görülen postüral tremor şiddeti.....	41
Tablo 10. ET tanılı hastalarda sağ elde görülen kinetik tremor şiddeti ve dağılımı .....	42
Tablo 11. ET tanılı hastalarda sol elde görülen kinetik tremor şiddeti ve dağılımı .....	42
Tablo 12. ET tanılı hastalarında görülen kinetik tremor şiddetinin sağ ve sol elde karşılaştırılması .....	42
Tablo 13. ET tanılı hastalarda sağ elde görülen istirahat tremoru sıklığı.....	43
Tablo 14. ET tanılı hastalarda sol elde görülen istirahat tremoru sıklığı.....	43
Tablo 15. Hasta ve kontrol grubunun işitme gücünü yakınmasını gösteren tablo.....	44
Tablo 16. Hasta ve kontrol grubunun odyolojik testlerinin karşılaştırılması .....	45
Tablo 17. Hasta ve kontrol grubunda saf ses odyometri ortalamasının sağ ve sol kulakta karşılaştırılması .....	45
Tablo 18. Hasta ve Kontrol gruplarının BERA değerlerinin karşılaştırılması ....	46
Tablo 19. Kinetik tremor şiddeti (hafif-orta-yüksek) ve odyometri karşılaştırmaları.....	47

Tablo 20. Sağ 500-2000 ölçümüne göre işitme kaybı ile tremor şiddeti karşılaştırması.....	48
Tablo 21. Sol 500-2000 ölçümüne göre işitme kaybı ile tremor şiddeti karşılaştırması.....	49
Tablo 22. Sağ 1000-4000 ölçümüne göre işitme kayıplıkları ile tremor şiddeti karşılaştırması.....	49
Tablo 23. Sol 1000-4000 ölçümüne göre işitme kaybı ile tremor şiddeti karşılaştırması.....	50
Tablo 24. Kinetik tremor şiddeti ve BERA sonuçları da ilişkisi .....	50
Tablo 25. Hasta ve Kontrol gruplarının Odyometride 500-2000Hzde sağ kulakta işitme kaybı şiddeti.....	52
Tablo 26. Hasta ve Kontrol gruplarının Odyometride 500-2000Hz'de sol kulakta işitme kaybı şiddeti.....	52
Tablo 27. Hasta ve Kontrol gruplarının Odyometride 1000-4000Hzde sağ kulakta işitme kaybı şiddeti .....	53
Tablo 28. Hasta ve Kontrol gruplarının Odyometride 1000-4000Hzde sol kulakta işitme kaybı şiddeti.....	53