



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
NÖROLOĞİ KLİNİĞİ**

**ESANSİYEL TREMOR HASTALARINDA
VESTİBÜLER UYARILMIŞ MYOJENİK
POTANSİYELLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Banu BAYRAMOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2019



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

Sorumlu Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Ufuk EMRE

**ESANSİYEL TREMOR HASTALARINDA
VESTİBÜLER EVOKED MYOJENİK
POTANSİYELLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Banu BAYRAMOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Osman Özgür YALIN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca heyecan ve özgüvenimi kaybetmeden çalışmamı teşvik eden gerek insani, gerekse bilimsel açıdan çok şey öğrendiğim, tezimin her aşamasında da desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ufuk EMRE'ye

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma,

Kliniklerinde rotasyon yaptığım ve eğitimime katkı sağlayan tüm hocalarıma,

Tez sürecinde hasta alımı ve test aşamasında özveriyle bana yardımcı olan sevgili İlknur YASAK'a

Tüm hayatım ve eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, sevgileri ile her zaman yanımda hissettiğim sevgili aileme,

Hayatımı güzelleştiren, her konuda sabır ve hoşgörüsüyle beni destekleyen ve yanımda olan sevgili eşime teşekkür ederim.

Dr. Banu Bayramoğlu

İstanbul, 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
GENEL BİLGİLER.....	1
2.1.ESANSİYEL TREMOR	1
2.1.1 İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ	1
2.1.2 Etyoloji.....	1
2.1.3 Risk Faktörleri.....	2
2.1.4 Patofizyoloji	2
2.1.5 Klinik	4
2.1.6 Tedavi.....	10
2.2 Beyin sapı ve Vestibüler Sistem Anatomisi.....	10
2.3 Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyel (VEMP)	12
2.4 Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyel (VEMP) ve Nörolojik	
Hastalıklar	14
GEREÇ ve YÖNTEMLER	15
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	17
BULGULAR	18
TARTIŞMA	24
SONUÇLAR	31
KAYNAKLAR	32

KISALTMALAR

ACE: Addenbrook Kognitif Değerlendirme Bataryası

ACE-R: Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası Gözden geçirilmiş versiyonu

BAEP: Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyel

cVEMP: Servikal Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyel

EMG: Elektromiyografi

ET: Esansiyel Tremor

MLF: Medial Longitudinal Fasikül

MS: Multipl Skleroz

PH: Parkinson Hastalığı

SCM: Sternokleidomastoid

VEMP: Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyel

VOR: Vestiblookler Refleks

WHIGET: Washington Heights- Inwood Genetic Study of essential tremor

TABLolar

Tablo 1: Esansiyel tremorun lokalizasyona göre görülme sıklığı.....	5
Tablo 2: Hareket Bozukluğu Topluluğu Konsensus Kriterleri	6
Tablo 3: WHIGET Kriterleri.....	8
Tablo 4: Esansiyel Tremor Ayırıcı Tanısı.....	9
Tablo 5: Hasta grubu tremor şiddeti, aile öyküsü ve tremor lateralizasyon dağılımı	18
Tablo 6: Hasta ve kontrol gruplarının VEMP parametrelerinin karşılaştırması	19
Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarının asimetri oranlarının karşılaştırması	19
Tablo 8:ET dominansi (sağ, sol, bilateral gruplar) ile VEMP latans ve amplitüd değerlerinin karşılaştırması	20
Tablo 9:Tremor şiddeti ile VEMP parametrelerinin karşılaştırması.....	20
Tablo 10: Hastalık süresi ile VEMP parametrelerinin karşılaştırması.....	21
Tablo 11: Hasta ve kontrol grubun Addenbrook kognitif batarya puanlama karşılaştırması	22
Tablo 12: Hasta ve kontrol grubunun dikkat ve oryantasyon, bellek, akıcılık, dil, görsel-mekansal işlevler puanlarının karşılaştırması	22

ÖZET

Giriş ve Amaç: Esansiyel tremor toplumda sık görülen yaşla birlikte prevalansı artan kronik progresif bir hareket hastalığıdır. Patogenezi net olarak ortaya konamamakla birlikte beyin sapı yolaklarındaki disfonksiyon suçlanan mekanizmalar arasında yer almaktadır. VEMP (Vestibüler Evoked Myojenik Potansiyeller) beyin sapı ve refleks yolaklarının değerlendirildiği kolay uygulanabilen noninvaziv bir testtir. Biz de bu çalışmada beyin sapı ve refleks yolaklarını VEMP ile değerlendirmeyi, elde edilen sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırarak olası beyin sapı patolojisinin varlığını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Nöroloji Polikliniğinde Esansiyel Tremor tanısı ile takip edilen ek nörolojik hastalık öyküsü olmayan 34 hasta (20 kadın -14 erkek) ve 25 (14 kadın-11 erkek) sağlıklı kontrol grubu alındı. Tüm hastaların demografik özellikleri, tremor şiddeti ve lokalizasyonu, eşlik eden bulguları, aile öyküsü varlığı kayıt edildi. Hastaların detaylı nörolojik muayeneleri yapıldı. Kognitif değerlendirmeleri için Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası Gözden geçirilmiş versiyonu (ACE-R) kullanıldı. Her iki grubun odyovestibüler değerlendirmesi yapılarak, normal saptananlara servikal Vestibüler Evoked Myojenik Potansiyeller (cVEMP) incelemesi yapıldı. P1 ve N1 dalga latans, amplitüdüleri, N1P1 intervali ve asimetri oranları kayıt edildi.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda sağ N1 latansı ve sağ N1P1 intervali anlamlı uzun saptandı ($p<0.05$). Hastalık süresi ile sağ N1P1 intervali arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon izlendi ($p<0.05$). Değerlendirilen diğer parametreler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Addenbrook kognitif değerlendirme puanları hasta grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Benzer şekilde alt parametreler değerlendirildiğinde bellek, akıcılık, görsel-mekânsal işlevlerde kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada, Esansiyel Tremor olgularında bazı VEMP parametrelerinde anormallikler saptanmıştır. Bu bulgular, ilişkili beyin sapı yapılarında fonksiyonel bir etkilenmeyi düşündürmektedir. Ayrıca ET olgularının Addenbrook kognitif

değerlendirme puanlarının düşük saptanması, bu olgularda kognitif etkilenme varlığını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel tremor, VEMP, Addenbrook Kognitif Batarya gözden geçirilmiş versiyonu (ACE-R)



ABSTRACT

Purpose: Essential tremor is a chronic progressive movement disorder that is commonly seen in the community and whose prevalence increases with age. Although pathogenesis has not been clearly established, dysfunction of brainstem pathways has been among the accused mechanisms. VEMP (Vestibular Evoked Myogenic Potentials) is an easily applicable noninvasive test for evaluating the pathways of the brain stem and reflexes. In this study, we aimed to evaluate the brain stem and pathways with VEMP and compare the results with the control group to investigate the presence of possible brain stem pathology.

Materials and Methods: The study group consisted of 34 patients (20 females -14 males) followed by the diagnosis of Essential Tremor at the Neurology Outpatient Clinic and 25 (14 females-11 males) healthy controls with no history of additional neurological diseases. Demographic characteristics, tremor severity and localization, accompanying findings, and family history were recorded in all patients. Detailed neurological examinations were performed. For the cognitive assessments, the revised version of the Addenbrooke Cognitive Assessment Battery (ACE-R) was used. The audiovestibular evaluation of both groups was performed and cervical Vestibular Evoked Myogenic Potentials (cVEMP) was examined for normal cases. P1 and N1 wave latencies and amplitudes and asymmetry ratios were recorded.

Results: When the patient and control groups were compared, the right N1 latency value and the right N1P1 interval were significantly higher in the patient group ($p < 0.05$). There was a positive correlation with disease duration and right N1P1 interval ($p < 0.05$). No statistically significant difference was observed in the other parameters ($p > 0.05$). Addenbrooke cognitive evaluation scores were significantly lower in the patient group compared to the control group ($p < 0.05$). Similarly, when sub-parameters were evaluated, memory, fluency, and visual-spatial functions were significantly lower in the patients compared to the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: In this study, some VEMP parameters were found to be abnormal in essential tremor cases. These findings suggest a functional effect on related brainstem structures. In addition, low Addenbrook cognitive assessment scores of ET cases indicate the presence of cognitive impairment in these cases.

Key Words: Essential tremor, VEMP, Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R)



GENEL BİLGİLER

2.1.ESANSİYEL TREMOR

Esansiyel tremor (ET) postural ve/ veya kinetik tremor ile karakterize, 4-12 Hz frekansında, sıklıkla simetrik ve üst ekstremiteyi tutan, daha az oranda baş, gövde, larenks ve alt ekstremitelerde görülebilen hareket bozukluğudur (1,2).

2.1.1 İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

Tüm yaş gruplarındaki prevalansı %0,9 iken 65 yaş üstünde bu değer %4,6 olarak belirtilmektedir (3).

Yapılan pek çok çalışmada her iki cinsiyette eşit oranda görülmekle birlikte Louis ve ark.'nın 2010 yılındaki çalışmasında erkek cinsiyet baskınlığı dikkat çekmiştir. Bunun yanında kadınlarda daha fazla baş tremorunun geliştiği gösterilmiştir (3, 4, 5). Tremorun başlangıç yaşı 2. ve 6. dekadlarda olmak üzere bimodal dağılım gösterir ve yaşla birlikte prevalansı artar. 40 yaş ve üstündeki kişilerde prevalansı yaklaşık %4 iken 65 yaşından sonra başlayan olgularda prevalansın %14'e kadar çıkabildiği gösterilmiştir (6, 7, 8).

2.1.2 Etyoloji

Esansiyel tremor etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte olguların çoğunda ailesel özellik bildirilmektedir (9). Aile öyküsü pozitifliği %17 ile %100 arasında değiştiği bildirilmiştir. ET'nin ailevi formu sporadik formuna göre daha erken başlangıç yaşı göstermektedir (9, 10,11). Sıklıkla otozomal dominant kalıtımın vurgulandığı ET de spesifik tek bir gen tanımlanmamakla birlikte farklı ülkelerden genetik özellikleri tanımlamış aile bildirimleri bulunmaktadır. İzlandalı bir ailede familial ET geni FET1 veya ETM1 için kromozom 3q13 lokusu belirlenirken, Higgins ve ark. 67 kişiden oluşan Çek-Amerikan ailesinde 2p22- 25 gen üzerinde ETM2 lokusunu bildirmişlerdir. D3 reseptör geninin 3q13.3 kolunda kodlayıcı bölgedeki varyantlarının da ET ile ilişkili olabildiği bazı ailelerde gösterilmiştir (12, 13, 14).

Genetik faktörler dışında çevresel etkenlerden beta karbolin alkaloidler ve kurşun tremor oluşturucu etkiye sahiptir. Günümüzde kurşun ve β karbolinler dışında tremor oluşturduğu düşünülen farklı toksik maddeler (tütün, toluen, metanol, karbon disulfid, organoklorid) mevcuttur. Ayrıca bazı ilaç grupları (antiepileptikler, lityum vs.) ve aşırı kafein tüketimi tremorun şiddetinin artmasına yol açan faktörler arasında yer almaktadır.

2.1.3 Risk Faktörleri

ET hastalarında tanımlanan önemli risk faktöründen birisi yaştır. Yaşın artmasıyla birlikte ET insidans ve prevalansının arttığı bilinmektedir (15). Etnik köken ET için tanımlanan diğer bir risk faktörüdür. Toplum temelli yapılan çalışmada beyaz ırkta, Afrika kökenli Amerikalılara oranla prevalans daha yüksek bulunmuştur. Yine başka bir çalışmada beyaz ırktaki bireylerde, Afrikan Amerikalılara göre 5 kat daha sık ET izlenmiştir (10, 16,17). Ailede ET öyküsü olması ET için bilinen bir risk faktörüdür ve ET riskini 5 kat arttırmaktadır (18).

Çevresel etmenlerden beta karbolin alkaloidler ve kurşun dışında tremor oluşturduğu düşünülen farklı toksik maddeler (karbon disulfid, metanol, n-hekzan, tütün, organoklorid, toluen) mevcuttur (19). β karbolin alkaloidleri hayvansal proteinlerin yapısında bulunur ve etin uzun süre yüksek ısıda pişirilmesi sonucu ortaya çıkar. Diğer bir çalışmada ise, kurşun konsantrasyonunun kontrol grubuna oranla ET'li hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür (20,21).

2.1.4 Patofizyoloji

ET patogenezi net olarak tanımlanamamıştır. Bu konuda nöropatolojik, nöroradyolojik, genetik, hayvan modeli pek çok çalışma yapılmaktadır. Yapılan az sayıdaki nöropatolojik çalışmadan Louis ve arkadaşlarının 33 ET'li olguda yaptığı postmortem çalışmada olguların %75,8'inde serebellumda, %24,2'sinde ise beyin sapı lokus sereleus düzeyinde lewy cisimciği içeren patolojik değişiklikler saptanmıştır. Bunun sonucunda serebellar ve beyin sapı tutulumlu iki farklı ET subtipi olduğu belirtilmiştir (22). Yine bu hastalarda patolojik olarak Purkinje hücre sayısında azalma ve heterotopi, torpido hücreleri ve dentritik şişme gözlenmiştir.

Torpedo hücrelerinin purkinje hücre dejenerasyonunun varlığını gösterdiği kabul edilmektedir. Bu hücreler ET hastalarında olduğu kadar yüksek oranda olmamakla birlikte Alzheimer hastaları ve Parkinson hastalarında da saptanmıştır. Lewy cisimciği saptanan ET hastalarında torpedo hücrelerinde artış veya Purkinje hücre kaybı izlenmemiştir. Bu bulguların yine iki farklı ET paternini desteklediği belirtilmiştir (23). ET olgularında PH'nin aksine substantia nigrada patolojik değişikliklere rastlanmamıştır (24).

Helmchen ve ark.'ı ET'li hastalarda yaptığı çalışmada üst ekstremitelerde intansiyonel tremoru olan hastalarda okülomotor ve vestibulooküler reflekslerde patolojiler saptamışlar ve bunların serebellar patolojinin bir göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir (25). Ancak serebellar hastalıklarda denge bozukluklarının ve anormal göz hareketlerinin ön planda olması, çalışmada tanımlanan hastalarda saptanan okülomotor bulguların serebellar hastalıklarda saptanan bulgulardan farklı olması ve ataksi izlenmemesi nedeni ile serebellumun ET patofizyolojisinde tek başına rol alamayacağı düşünülmüştür (26,27).

Lokus sereleusun Purkinje hücreleri ile efferent bağlantıları vardır ve lokus sereleus ile serebellum arası bağlantılar Purkinje hücrelerinin inhibitor bağlantıları için önemlidir. Lokus sereleustaki lezyon Purkinje hücrelerine giden uyarının azalmasına bunun sonucunda GABAerjik aktivitenin azalmasına yol açar (22). Shill ve ark. yaptıkları postmortem çalışmada ET hastalarında bir GABAerjik nöron belirteci olan parvalbumin düzeylerinin locus sereleus ve ponsta belirgin azaldığını göstermişlerdir (28). Boecker ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise serebellum, ventrolateral talamus ve premotor kortekste GABA-A reseptörlerine bağlanmanın arttığı izlenmiştir (29).

Bunlarla birlikte ET hastalarının beyin omurilik sıvısında GABA seviyesinin düşük bulunması, yapılan hayvan çalışmalarında GABAerjik transmisyon ile ve GABA-A reseptörlerinin α -1

bloklanması ile farelerde ET benzeri tremor olduğu izlenmesi sonucunda ET'nin GABA'nın anormal fonksiyonuyla ilişkili olması bir diğer suçlanan mekanizma olmuştur (22, 30).

ET patogenezinine yönelik yapılan görüntüleme çalışmalarında, inferior oliver nükleus, nükleus ruber ve serebellumda yer alan dentat nükleus arasında yer alan

Guillan Mollaret üçgenininden kaynaklanan patolojilerin tremora neden olduğu, inferior Oliver nükleusun tremor kaynağı olup olivoserebeller ağ ile yayıldığı belirtilmiştir (31).

Hua ve ark.'nın rat ve kedilerde yaptıkları çalışmada, tremor frekansı ile inferior oliver nükleusun nöron ateşleme frekansı arasında senkronizasyon izlendiği belirtilmiştir (32). Pozitron Emisyon Tomografi ile yapılan başka bir çalışmada da inferior oliver nukleusta hipermetabolizma izlenmesi oliver nükleus patolojisini desteklemektedir (33).

2.1.5 Klinik

Esansiyel tremor tanısı anamnez ve nörolojik muayene ile konulmaktadır. Anamnezde aile öyküsü, başlangıç yaşı, yerleşim yeri, tremoru arttıran ve azaltan nedenler, tremora neden olabilecek risk faktörleri, ilaç kullanımı, çevresel toksinlere maruz kalım sorgulanmalıdır. Heyecan, sinirlenme, anksiyete gibi emosyonel durumlarda, yorgunluk, uykusuzluk gibi durumlarda tremorda artış görülebilir (34). Alkol ET hastalarının %50-90'ında semptomların hafiflemesine neden olmaktadır ve bu durum tanıda önemli bir ipucudur (35).

Nörolojik muayenede tremor özellikleri, yerleşim yeri, parkinsonizm bulgularının varlığı değerlendirilmelidir. Postüral tremor için her iki kol öne doğru uzatılarak omuz abduksiyonda, dirsekler fleksiyonda, işaret parmaklar yüz hizasında karşı karşıya getirilerek değerlendirilir. Kinetik tremor için yarıya kadar doldurulmuş bardaktan diğer elindeki boş bardağa aktarma yapması istenir ve birkaç kez tekrarlanarak değerlendirilir. Parmak burun testi, spiral çizimi, el yazısı yazması ve düz çizgi çizmesi de değerlendirilmelidir. Baş tremoru için dik oturur pozisyonda baş hareketi izlenir. Alt ekstremitte tremoru için hasta yatar pozisyonda öne doğru uzatılan bacaklarda postural tremor, diz topuk testin değerlendirilmesiyle kinetik tremor incelenir. ET'li bazı hastalarda dişli çark benzeri rijidite izlenebilir (froment bulgusu). ET genellikle her iki kolda görülmesine karşın hafif bir asimetri vardır (36).

Yaşla birlikte tremor frekansı azalırken, amplitüdün arttığı görülür. Bir çalışmada, 44 hasta 4 yıl boyunca izlenmiş ve tremor amplitüdünde %29 oranında artış

bulunmuştur (37). Tremor en sık ellerde-kollarda görülür. Vücudun diğer bölgeleri de değişen oranlarda etkilenir. (Tablo 1).

Tablo 1: Esansiyel tremorun lokalizasyona göre görülme sıklığı (38).

ELLER	BAŞ	SES	BACAK	ÇENE
89,70%	40,80%	%17,4	%13,7	%7,1

Laboratuvar incelemelerinde tiroid fonksiyon testleri ile özellikle genç hastalarda Wilson hastalığı ayırıcı tanısına yönelik seruloplazmin ve bakır düzeyleri incelenmelidir. Kranial görüntülemeler normal sınırlardadır.

ET ayırıcı tanısında da öykü ve muayene ön plandadır. Ayırıcı tanıda özellikle ilaçlarla ilişkili tremor akılda bulundurulmalı ve sorgulanmalıdır. En sık trisiklik antidepresanlar ve semptomimetikler neden olurken valproik asit kullanımına bağlı tremorda görülebilmektedir. Şikayetlerin ilacın bırakılmasıyla gerilemesi beklenir. Lityum toksisitesinde ise serebellum hasarı ile birlikte intansiyonel ve postural tremor izlenir. Amiodoron, ağır metallerden arsenik, manganez ve civa maruziyetinde tremor oluşumuna neden olabilir. ET tanısı için spesifik bir belirteç olmadığından tanı klinik ile konulmaktadır. Bu aşamada kullanılan çeşitli kılavuzlarda yer alan tanı kriterleri bulunmaktadır. Bunlardan en yaygın olarak ‘Hareket Bozukluğu Topluluğu Konsensus Kriterleri’ ve ‘Washington Heights-Inwood Genetic Study of essential tremor’ (WHIGET) tanı kriterleri kullanılmaktadır. WHIGET kriterleri özellikle artmış fizyolojik tremor ve ET ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (1,39).

Tablo 2: Hareket Bozukluğu Topluluğu Konsensus Kriterleri

1. Kesin Et
 - 1.1. Dahil Edilme Kriterleri
 - 1.1.1. Bilateral, eller ve önkolu içeren, inatçı ve gözle görülebilen kinetik tremor,
eşlik eden/ etmeyen postural tremor
 - 1.1.2. Tremorun 5 yıldan daha uzun süredir olması
 - 1.2. Dışlama Kriterleri
 - 1.2.1. Anormal nörolojik bulgular (Froment's bulgusu hariç)
 - 1.2.2. Nedeni bilinen artmış fizyolojik tremor
 - 1.2.3. Eş zamanlı veya kısa süre önce tremerojenik ilaçlara maruz kalma ve bırakılma dönemi
 - 1.2.4. Tremor başlangıcından 3 ay önce doğrudan ya da dolaylı sinir sistemi travması öyküsü
 - 1.2.5. Psikojen tremor nedenlerinin klinik kanıtı veya öyküsünün olması
 - 1.2.6. Ani başlangıç veya basamaklı kötüleşmenin varlığı
2. Olası ET:
 - 2.1. Dahil olma:
 - 2.1.1. Kesin ET ile aynı fakat tremor vücudun diğer bölümleri de olabilir ve süresi de üç yıldan daha fazla olabilir.
 - 2.2. Dahil olmama:
 - 2.2.1. Primer ortostatik tremor, izoledir ve frekansı yüksektir (14-18 Hz). Bilateral senkronize ayak tremoru (ayaktayken veya ayak kaslarının istemli kontraksiyonlarına bağlı olarak çıkan).
 - 2.2.2. İzole ses, dil veya çene tremoru
 - 2.2.3. Pozisyona (veya göreve) spesifik tremor
3. Muhtemel ET:
 - 3.1. Dahil olma:
 - 3.1.1. Tip 1: Kesin veya olası ET'un kriterlerine uyar, fakat başka nörolojik hastalıkları anımsatacak semptomlar sergiler. Örneğin;
 - 3.1.1.1. Parkinsonizm, distoni, myoklonus, periferik nöropati veya huzursuz bacaklar sendromu
 - 3.1.1.2. Önemi belirsiz bazı nörolojik bulguların olması, ama bunların belli bir nörolojik hastalığın tanısını koymak için yeterli olmaması (hipomimi, hafif bradikinezi)

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

3.2. B. Dahil olmama:

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



Tablo 3: WHIGET Kriterleri

1. Kesin ET kriterleri (5 kriter tanımlanmalı)

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

2. Muhtemel ET kriterleri

- 2.1. Kesin ET'da tanımlanan 2 madde
- 2.2. Kafa tremorunun gözlenmesi
- 2.3. İlaç, alkol kullanımı, parkinsonizm diğer bazal gangliyon hastalıkları ve hipertiroidizmin etiyolojik faktör olmaması
- 2.4. Psikolojik olmaması

3. Olası ET kriterleri

- 3.1. Muayenede 3 görev sürecinde a +2 kinetik tremor varlığı

Tremor şiddet skalası

- 0=gözle görölmez
- +1= düşük amplitüdü zorlukla görülebilen veya aralıklı;
- +2= orta derecede amplitüdü ve genellikle mevcut tremor aşikar titreme;
- +3=yüksek amplitüd, geniş amplitüd, şiddetli ve silkinme tarzında (=jerky) tremor

Tablo 4: Esansiyel Tremor Ayırıcı Tanısı (40)

Tanı	Tremor tipi	Frekans/ Hz	Uni/ Bilateral	Etkilenen bölge	Alkol Yanıtı	Diğer Görünüm
Esansiyel Tremor	Postural, İntansiyonel	4–12	Genelde bilateral	Eller Baş Bacaklar Ses Çene	Sık	Hafif serebellar bulgular ya da göz hareketi anormallikleri olabilir.
Artmış Fizyolojik Tremor	Postural, İntansiyonel	8–12	Bilateral	Eller	Olabilir	Genellikle stres, kafein ve ilaçlarla ilişkili
Parkinson hastalığı	İstirahat	3–6	Genelde unilateral başlar	Eller Ayaklar Dudaklar (baş tutulumu nadir)	Olmaz	Bradikinezi rijidite, postural, instabilite
Serebellar	İntansiyonel Postural	<5	Unilateral / bilateral	Baş Gövdenin üst kısmı	Olmaz	Serebellar tutulumun diğer bulguları
Distoni	Postural	<7	Bilateral	Baş	Olmaz	Sensoriyel trik
Psikojenik	İstirahat / Postural	4–12	Unilateral /Bilateral	Kollar, Bacaklar Baş	Olmaz	Ani başlangıç, hastayı yorar,
Wilson Hastalığı	Postural, İntansiyonel "kanat çırpma"	4–6	Bilateral	Kollar, Bacaklar Gövde	Olmaz	Diğer ilişkili bulgular; Karaciğer hastalığı, koordinasyon bozukluğu, dizartri, distoni, spastisite "Kayser– Fleisher halkası"
Task spesifik tremor	Task spesifik	4–8	Unilateral	Eller Baş	Olmaz	Yazı yazma, enstrüman çalma, sportif aktivite
Holmes' s tremor "rubral tremor"	İstirahat, Postural, İntansiyonel	2–5	Lezyonun lokalizasyonuna bağlı	Kollar Gövde	Olmaz	Serebellar bulgular (red nukleus) (Lezyonu takiben 4 hafta–2 yıl sonra)

2.1.6 Tedavi

ET tedavisi hastanın işlevselliği etkilendiği durumlarda gereklidir. Tedavi seçenekleri öncelikle farmakolojik, yeterince fayda görmeyen hastalar için cerrahidir. ET patogenezi tam bilinmediğinden hastalığa özgün bir tedavisi olmayıp semptomatik olarak başka hastalıklar için kullanılan ve rastlantısal tremoru azalttığı görülen ilaçlar kullanılmaktadır (41). Farmakolojik tedavide kanıt düzeyi A olan primidon ve propranolol ilk planda kullanılmaktadır ve günümüzde en etkili farmakolojik tedavilerdir. Propranolol ve primidonun tek başlarına kullanımında tremoru %50 azalttıkları saptanmıştır (42). Pirimidon ve propranololden yarar görmeyen hastalar klonozepam gibi benzodiazepin grubu ilaçlardan yarar görebilir. Gabapentin ve topiramet gibi ilaçlar da kullanılabilen ilaçlar arasındadır. Baş ve ses tremorunun tedavisinde botulinum toksin enjeksiyonu kullanılabilir. Cerrahi tedaviler ilaç tedavisi ile gerilemeyen ağır işlev bozukluğu olan hastalarda planlanabilir. Talamusun nükleus ventrointermediusunda derin beyin stimülasyonu ve nükleus ventrointermedius talamotomisinin üst ekstremitte tremorunda son derece etkili ve güvenilir olduğu ileri sürülmüştür (42). Talamotomi dominant eli kurtaracak şekilde sıklıkla tek taraflı uygulanmaktadır. Bilateral yapılması dizartri, mutizm gibi ciddi nörolojik defisitlere neden olabilir bu sebeple tercih edilmez (43). Yeterli kanıt olmamakla birlikte bazı çalışmalarda gamma knife talamotomisinin olumlu sonuçları olduğu bildirilmiştir (44).

2.2 Beyin sapı ve Vestibüler Sistem Anatomisi

Vestibüler sistem periferik ve santral olmak üzere ikiye ayrılır. Periferik vestibüler sistem, vestibüler organlar (utrikul, sakkül, semisürküler kanallar) ve vestibüler sinirden oluşurken, santral vestibüler sistem beyin sapı yapıları, vestibüler nükleuslar, serebellum, subkortikal ve kortikal yapılardan oluşur. Periferden alınan uyarılar vestibüler sinir ile santrale iletilirler. Vestibüler sinir beyin sapına kohlear ve fasyal sinirin meatus akustikus internustaki komşuluğunda pontomedüller bileşkedden girer. Ventral ve dorsal olmak üzere ikiye ayrılarak vestibüler nükleuslara ulaşır. Dorsal dal superior ve medial vestibüler çekirdeklere ve serebelluma dal gönderirken kaudal dal inferior ve lateral çekirdeğe, lateral vestibüler çekirdeğin ventrolateral

kısına ilerler. Vestibüler nükleuslar beyin sapında, 4. ventrikül tabanında yerleşmiştir. Bunlar medial, lateral, superior ve inferior çekirdeklerdir. Superior vestibüler nükleus afferentlerinin büyük çoğunluğunu semisirküler kanallardan ve serebellumdan alır. Burdan kaynaklanan lifler ipsilateral ve kontralateral medial longitudinal fasikülusta (MLF) ilerleyerek eksternal göz kaslarını innerve eder. Medial ve lateral vestibüler nükleus afferentlerini semisirküler kanallardan ve serebellumdan alarak efferentleri MLF aracılığıyla servikotorakal spinal seviyeye ve yine MLF aracılığıyla okulomotor sinire verir. Inferior vestibüler nükleus ise afferent ve efferent bağlantıları ile iki vestibüler nükleus, serebellum ve retiküler formasyon arası sinyalleri birleştirir (45). Vestibüler nükleuslar serebellum, servikal spinal kord, komşu retiküler formasyon ve komissüral bağlantılar ile karşı nükleus kompleksinden de girdiler alır. Vestibüler sinir ile gelen uyarıların çoğu vestibüler nükleuslara bir kısmı da serebelluma gider (46). Semisirküler kanallardan başlayan lifler superior ve medial nükleusta sonlanır ve vestibulooküler refleksler için önemlidir. Utrikulus ve sakkulustan başlayan lifler, lateral ve inferior nükleuslarda sonlanır ve vestibulospinal refleksler için önemlidirler (47).

Beyin sapında yerleşen vestibüler nükleuslar pek çok bağlantı oluşturur. Kommissüral bağlantılar ile karşı taraftaki nükleuslar ile bağlantı sayesinde tek taraflı vestibüler hasarlarda kompanzasyonda sağlanmış olur. Lateral ve medial vestibulospinal traktuslar aracılığıyla medulla spinalis ile bağlantı oluşturulur. Lateral vestibulospinal trakt, kaslarda tonik eksitasyon sonucu dik postürün oluşumundan sorumludur. Medial vestibulospinal trakt, pozisyon değişikliklerine uygun baş boyun hareketlerinde görev alır. Vestibülokollik refleksin temel bileşeni olan bu yol VEMP incelemesiyle değerlendirdiğimiz temel yoldur. Vestibüloserebellar lifler nodulus, uvula, flokkulus, nükleus fastigi ve floküloduler lobda sonlanarak serebellum ile bağlantı sağlar. Lateral vestibüler nükleusa direkt olarak vermisten, indirekt olarak fastigial nükleustan bağlantılar vardır. Serebelluma direkt afferent bağlantısı olan tek sistemdir ve baş ve göz hareketlerinin ve postürün sağlanmasında önemlidir.

Vestibüler sistem diğer önemli bağlantısını okulomotor sistem ile yaparak baş ve gözün koordineli hareketlerini sağlar. İki yol mevcut olup; direkt yol MLF ile

okulomotor ve abduzens nukleusları ile bağlantıyı ve göz hareketlerinin hızla başlamasını sağlarken, indirekt yol, retiküler formasyon içinde yer alan multisinaptik bir yol olup birçok geri besleme devresi sayesinde gözlerin spontan tonusunu, yapılan hareketlerin ince kontrolünü sağlar. Bu yolları değerlendirmeye yönelik oküler VEMP incelemesi yapılmaktadır (47, 48).

2.3 Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyel (VEMP)

VEMP; sakkül, vestibüler sinir ve santral bağlantılarını kapsayan refleks arkını değerlendiren elektrofizyolojik bir incelemedir. Sakkül, inferior vestibüler sinir ve vestibülokollik refleks arkını ipsilateral sternokleidomastoid (SCM) kasından kaydedilmesi ile servikal VEMP, superior vestibüler sinir ve vestibülooküler refleks (VOR) aktivitesiyle ortaya çıkan ekstraoküler kas aktivitesinin kaydedilmesi ile oküler VEMP elde edilir. İlk kez Von Bekesy, ses ile ilişkili vestibüler yanıtlar olabileceğini 134 dB gibi yüksek ses uyararı ile başın, sesin verildiği kulağa doğru hareket ettiğini göstermiştir (49). Bickford ve ark.'nın çalışmasında hava yolu ile verilen ses uyararı ile ense kaslarından miyojenik potansiyeller izlenmiştir. Bunların sensöriyel tipi işitme kaybı olan hastalarda korunduklarının izlenmesi üzerine sakkulus ile ilişkili yanıtlar oldukları düşünülmüştür (50). Colebatch ve ark.'ları sesli uyararı sonrası tonik kasılı haldeki ipsilateral SCM kasından inhibitor paternde, 13 ve 23 milisaniye sonrası ortaya çıkan bifazik yanıt elde etmişler ve bu yanıtları p13 ve n13 olarak adlandırmışlardır (51). Yapılan çalışmalarda ilk izlenen yanıtın vestibüler kökenli olduğu ikinci yanıtın ise koklear kökenli olduğu düşünülmüştür (52).

VEMP testi temel olarak vestibülospinal refleks arkında olan hasar ya da iletim bozukluğunu gösterir. Vestibülospinal refleks, ses uyarısının önce kokleaya sonrasında sırasıyla sakkül, inferior vestibüler sinir, lateral vestibüler çekirdek, medial vestibülospinal yol ile SCM kasta sonlanması ile tamamlanır. İletim tipi işitme kaybı olan hastalarda ise verilen sesin sakkulusa ulaşamaması nedeni ile VEMP yanıtları bozulur ya da alınmaz. Aynı uyararı ile ekstraoküler kaslardan da yanıt elde edilmektedir. İlk çıkan negatif dalga N10 bunu izleyen pozitif dalga P14 olarak isimlendirilmiştir. cVEMP' ten farklı olarak oküler VEMP yanıtı kontralateralde elde edilir (53,54).

VEMP testi hasta supin pozisyonda yatarken ya da oturur pozisyonda yapılabilmektedir. Sessiz bir odada, cilt temizliği sonrası yüzeysel cilt elektrotları kullanılarak aktif elektrotlar sağ ve solda simetrik olacak şekilde, toprak elektrot alna, aktif elektrot SCM kasının orta 1/3'ü üzerine, referans elektrot ise SCM kası tendonunun sternuma yakın kısmına gelecek şekilde yerleştirilir. Katılımcıya kulaklık ile tek kulaktan klik ses uyarısı verilir. Başın ses uyarısının karşı yönünde SCM tonik kasılı tutacağı şekilde pozisyon verilir. İpsilateral SCM kası üstünden EMG (elektromiyografi) kaydı yapılır ve pozitif-negatif pikli bifazik bir dalga yanıtı elde edilir.

VEMP cevabı yüksek ses şiddetleriyle ortaya çıkmaktadır. Normal bireylerde klik uyarı eşik seviyesi 85 dB (desibel) ya da daha yüksek şiddet seviyeleridir. 70 dB altındaki eşik değerlerin patolojik olduğu düşünülmektedir (55). Ortalama 90-100 dB uyarı ile optimal yanıt alınır (56). En iyi VEMP yanıtı elde etmek için uygun uyarı sıklığı 5.1 Hz'dir. Uyarı sıklığı arttıkça oluşan yanıtların amplitüdü düşmekte, özellikle 20 Hz'nin üzerinde düşüklük belirginleşmektedir. Normal bireylerde en iyi VEMP yanıtının düşük frekans tone-burst uyarımlarla özellikle 500 Hz tone burst uyarı ile olduğu gösterilmiştir (57). İzlenen yanıtlarda amplitüdü kas gerimine uyarı şiddetine bağlı olarak çok değişkenlik göstermekteyken latanslar daha istikrarlı izlenmektedir (58). Amplitüd asimetri oranı, VEMP değerlendirilmesinde başka bir parametredir. Murofishi; kliniklerinde asimetri oranının %34,2'den büyük olmasını patolojik olduğunu ancak her kliniğin kayıt şartları farklı olabileceğinden, kliniklerin kendi standartlarını belirlemesi gerektiğini belirtmiştir.

Asimetri oranı;

$\% \text{VEMP asimetri} = 100 (\text{Sağ Amplitüd} - \text{Sol Amplitüd}) / (\text{Sağ Amplitüd} + \text{Sol Amplitüd})$ olarak hesaplanmaktadır.

VEMP incelemesinde, asimetri oranlarına bakılmasına karşın değerlendirmelerde latans değeri daha ön planda yer almaktadır. Uzamış latans santral bir patolojide ya da retrolabirinti etkileyen durumlarda izlenir (59).

2.4 Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyel (VEMP) ve Nörolojik Hastalıklar

VEMP kullanım alanı genellikle periferik vestibüler patolojiler olmakla birlikte son dönemlerde az sayıda olmakla birlikte farklı nörolojik hastalıklarda yapılan çalışmalar bulunmaktadır.

J. Venhovens ve ark.'ları migren, demiyelinizan, serebrovasküler ve nörodejeneratif hastalık gibi birçok farklı nörolojik hastalıkta VEMP incelemesi ile santral nörolojik hastalıklarda VEMP'in yerini değerlendirmişlerdir (60). Shalash ve ark. Parkinson hastalarında VEMP incelemesi ile anlamlı sonuçlar elde etmiş Parkinson hastalığının kardinal bulguları ve asimetrisi ile uyumlu olarak VEMP yanıtlarında latanslarda uzama ve amplitüd düşüklüğü izlemişlerdir (61).

Serebellar ve beyin sapı patolojilerinin değerlendirilmesinde de VEMP incelemesinin önemini değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda alt pons ve bulbus düzeyindeki patolojilerde VEMP de bozulma olduğu tanımlanmıştır (62). Multipl skleroz (MS) hastalarında yapılan VEMP incelemesinde ise sadece beyin sapı etkilenimi olan hastalarda değişiklikler olduğu gözlenmiştir (63). Beyin sapında kanama veya iskemi şeklinde vasküler patolojisi olan olgularda lezyon yerleşimi mezensefalik ve üst pontin bölge ise VEMP yanıtlarının korunduğu BAEP (Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller) yanıtlarının etkilendiği, bununla birlikte orta-alt pons ve medulla seviyesindeki lezyonlarda BAEP'ler korunurken VEMP'lerin etkilendiği saptanmıştır (64).

Literatürde hareket bozuklukları içinde yer alan ET'de yapılmış bir VEMP çalışması bulunmamakla birlikte ortak bir patogenezin olabileceği vurgulanan Parkinson hastalığında yapılan çalışmalarda, beyin sapı yolaklarında etkilenme olduğu ve VEMP incelemesinin prelinik evrede biyobelirteç olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (65).

Bu bilgiler ışığında; bu çalışmada ET patogenezinde rol aldığı düşünülen önemli anatomik yapılar arasında yer alan beyin sapı patolojilerini ucuz, non invazif kolay uygulanabilen bir yöntem olan VEMP incelemesi değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Mayıs 2018-Haziran 2019 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniğine başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden kesin ET tanısı alan 18-65 yaş arası ek nörolojik hastalık öyküsü olmayan 34 hasta ile herhangi bir nörolojik hastalık ya da semptomu bulunmayan 25 sağlıklı kontrol alındı. Çalışma için İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi 20/04/2018 tarihli etik kurulundan 1247 numaralı karar ile onay alındı. Çalışmaya katılacak hasta ve kontrol grubundaki bireyler için çalışmanın amaç ve içeriğini belirten aydınlatılmış onam formu ile onamları alındı.

Çalışmaya alınan tüm bireyler için yapılandırılmış veri formu oluşturuldu. Bu form ile hastaların yaş, cinsiyet, eğitim durumu, ailede tremor veya parkinson hastalığı varlığı, ilaç ve alkol kullanımı, ek hastalık varlığı, işitme kaybı, geçirilmiş kulak enfeksiyon ve operasyon öyküsü sorgulandı.

Ayrıca ET hastalarında tremorun başlangıç zamanı, başladığı vücut bölgesi, muayene esnasında izlenen lokalizasyon, hastalık sürecinde progresyon varlığı, alkolün tremora etkisi ve WHIGET tanı kriterlerine göre (+1, +2, +3) tremor şiddeti derecelendirilerek kayıt edildi. Bu kriterlere göre evre I düşük amplitüdü, evre II orta ve evre III yüksek amplitüdü olarak evrelendirilmektedir.

Tüm hastalara ayrıntılı nörolojik muayene yapıldı. Özellikle parkinsonizm ve serebeller muayene bulguları not edildi. Hasta ve kontrol grubunda Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası Gözden geçirilmiş versiyonu (ACE-R) kognitif değerlendirme için kullanıldı. Test alt başlıkları dikkat oryantasyon (18), bellek (26), sözel akıcılık (14), dil (28), görsel-mekansal işlevler (16) olmak üzere toplam 100 puan üzerinden değerlendirildi. Çalışmamızda ACE-R Türkiye adaptasyon çalışmasındaki veriler göz önüne alınarak hasta ve kontrol grubunun eğitim durumları, 11 yıl ve altı, 12 yıl ve üstü olarak gruplandırıldı.

Hastaların daha önce yapılmış olan kranial Manyetik Rezonans ve bilgisayarlı tomografi görüntülemeleri ile tremor frekans analiz sonuçları kayıt edildi. Çalışmaya katılan tüm hasta ve kontrol grubu odyolojik değerlendirme ile işitme kaybı varlığı

açısından değerlendirdi. Uygun olan hasta ve kontrol grubuna İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi BERA laboratuvarında VEMP incelemesi yapıldı.

Hastaya test tekniği anlatılarak teste başlandı. VEMP yanıtları Eclipse EP 25 VEMP evoked potential system (Interacoustics AS) cihazı ile kaydedildi. Hasta oturur pozisyonda cilt temizliği sonrası SCM kasın orta 1/3'lük bölümüne bir aktif elektrot, sternal çıkıntı üzerine bir referans elektrod ve alın bölgesine bir zemin elektrodu yerleştirildi. Herbir kulağa 100 dB 500 tone-burst uyarı ile 100-250 arası klik uyarısı verildi. Hastalardan sesi duyduklarında akustik uyarının kontralateral tarafına başlarını çevirmeleri istendi. Önce sağ, sonra sol kulağa ses uyarısı verildi. SCM kasın EMG aktivitesi ipsilateral olarak kayıt edildi. Testin doğruluğundan emin olmak için 2 kez tekrarlandı. Elde edilen trasede P1 latans, N1 latans, P1N1 interval, P1N1 amplitüd ve asimetri oranları kaydedildi. Kontrol grubu ile kıyaslanarak bu parametrelerdeki farklar patolojik kabul edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Korelasyon analizi için Spearman korelasyon test kullanıldı. Normal dağılmayan grup analizinde Kruskal Wallis testi uygulandı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya ET tanılı 34 hasta (20 kadın, 14 erkek), 25 kontrol (14 kadın, 11 erkek) grubu alındı. Hasta grubunun yaş ortalaması 38.9 ± 14.9 , kontrol grubunun 39.6 ± 12.0 yıl idi. Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet dağılımında anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Hastaların tümünün kranial görüntülemelerine, %80'inin tremor kaydına ulaşıldı. Tremor analizine ulaşılan hastaların tümünde sonuçlar ET ile uyumlu 6-12 Hz frekans aralığında izlendi. Hasta grubunda kranial görüntüleme ve nörolojik muayene bulgularının (tremor dışında) değerlendirilmesinde anormallik saptanmadı.

Hastaların %41.2'sinde aile öyküsü mevcuttu. El tremoru hastaların %32.4'ünde sol dominant, %47.1'inde sağ dominant ve %20.6'sında bilateral olarak izlendi (Tablo 5).

Tablo 5: Hasta grubu tremor şiddeti, aile öyküsü ve tremor lateralizasyon dağılımı

Esansiyel Tremor Şiddet	I	14	41.2%
	II	16	47.1%
	III	3	8.8%
Aile Öyküsü	(-)	20	58.8%
	(+)	14	41.2%
Tremor Laterizasyonu	Bilaterial	7	20.6%
	Sağ Dominant	16	47.1%
	Sol Dominant	11	32.4%

VEMP yanıtlarına bakıldığında 6 hastada bilateral, 3 hastada unilateral VEMP yanıtı elde edilemedi. Bilateral VEMP yanıtı elde edilemeyen hastaların 4'ü sağ dominant ve tremor süreleri 5 yıldan azdı. Unilateral VEMP yanıtı elde edilemeyen hastalarda yanıt alınmayan taraf ve tremorun dominant izlendiği taraf açısından anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Kontrol grubunun tümünde VEMP yanıtları elde edildi.

Her iki grup arasında, incelenen VEMP parametreleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda sağ N1 latans değeri ile sağ N1P1 intervali kontrol grubuna göre anlamlı

uzundu ($p < 0.05$). Hasta ve kontrol grubu arasında bilateral P1 latans, sol N1 latans, sol N1P1 intervali ve bilateral N1P1 amplitüdüleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Bulgular tablo 6’da belirtilmiştir.

Tablo 6: Hasta ve kontrol gruplarının VEMP parametrelerinin karşılaştırması

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
P1 Latans Sağ	17.0 ± 3.4	17.3	17.5 ± 2.7	17.3	0.496 ^m
P1 Latans Sol	16.7 ± 5.6	17.0	17.5 ± 2.8	18.3	0.478 ^m
N1 Latans Sağ	22.7 ± 4.9	23.0	26.2 ± 3.0	26.0	0.004 ^m
N1 Latans Sol	23.6 ± 5.2	26.0	26.0 ± 3.1	25.7	0.285 ^m
N1P1 Latans Sağ	7.3 ± 1.4	7.3	8.5 ± 1.8	8.2	0.018 ^m
N1P1 Latans Sol	8.3 ± 2.1	8.3	8.5 ± 1.9	8.7	0.733 ^m
N1P1 Amp Sağ	0.7 ± 0.3	0.6	0.6 ± 0.4	0.4	0.187 ^m
N1P1 Amp Sol	0.6 ± 0.3	0.6	0.8 ± 0.5	0.7	0.290 ^m

^m Mann-whitney u test

Hasta ve kontrol grubunda, VEMP testi incelemesinde her iki kulak arasında asimetri oranları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunun asimetri oranlarının karşılaştırması

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Asimetri Oranı Sağ	0.22 ± 0.18	0.19	0.17 ± 0.11	0.15	0.554 ^m
Asimetri Oranı Sol	0.22 ± 0.18	0.19	0.16 ± 0.11	0.15	0.482 ^m

^m Mann-whitney u test

Benzer şekilde, hasta grubunda, ET dominansı (sağ, sol, bilateral gruplar) ile VEMP latans ve amplitüd değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). (Tablo 8)

Tablo 8:ET dominansi (sağ, sol, bilateral gruplar) ile VEMP latans ve amplitüd değerlerinin karşılaştırması

	Sağ Dominant		Sol Dominant		Bilateral		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
P1 Latans Sağ	18.2 ± 2.9	18.0	16.4 ± 2.4	16.7	18.3 ± 2.7	18.0	0.221 ^k
P1 Latans Sol	18.6 ± 2.5	19.5	16.6 ± 3.6	17.0	17.2 ± 1.7	17.2	0.227 ^k
N1 Latans Sağ	26.9 ± 3.4	27.1	25.5 ± 2.8	25.3	26.0 ± 2.9	26.0	0.578 ^k
N1 Latans Sol	27.2 ± 2.5	27.7	24.2 ± 3.0	24.7	26.7 ± 3.2	26.5	0.102 ^k
N1p1 Latans Sağ	8.7 ± 1.9	8.2	8.8 ± 2.0	8.3	7.7 ± 1.2	8.0	0.607 ^k
N1p1 Latans Sol	8.6 ± 1.7	8.3	7.8 ± 2.0	8.3	9.3 ± 2.0	9.7	0.322 ^k
N1p1 Amp Sağ	0.6 ± 0.4	0.3	0.6 ± 0.5	0.4	0.7 ± 0.4	0.8	0.755 ^k
N1p1 Amp Sol	0.8 ± 0.6	0.8	0.6 ± 0.3	0.5	0.9 ± 0.6	0.8	0.472 ^k
Asimetri Oranı Sağ	0.2 ± 0.1	0.1	0.2 ± 0.1	0.2	0.1 ± 0.1	0.2	0.866 ^k
Asimetri Oranı Sol	0.2 ± 0.1	0.1	0.2 ± 0.1	0.2	0.1 ± 0.1	0.2	0.816 ^k

^kKruskal-wallis

Esansiyel tremor şiddeti ile VEMP latans ve amplitüd değerlerinin karşılaştırmasında, gruplar arasında (I ve II-III) anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Tüm veriler tablo 9 da belirtilmiştir.

Tablo 9:Tremor şiddeti ile VEMP parametrelerinin karşılaştırması

	Esansiyel Tremor Şiddet I		Esansiyel Tremor Şiddet II-III		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
P1 Latans Sağ	18.2 ± 2.1	17.9	16.9 ± 2.7	16.7	0.128 ^m
P1 Latans Sol	18.6 ± 2.4	19.7	16.9 ± 3.0	18.3	0.094 ^m
N1 Latans Sağ	26.5 ± 2.9	27.0	25.8 ± 3.2	26.0	0.517 ^m
N1 Latans Sol	26.3 ± 1.9	27.7	25.8 ± 3.7	25.7	0.631 ^m
N1p1 Latans Sağ	8.3 ± 2.4	7.3	8.8 ± 1.4	8.3	0.112 ^m
N1p1 Latans Sol	7.7 ± 2.0	8.0	9.0 ± 1.8	8.7	0.082 ^m
N1p1 Amp Sağ	0.5 ± 0.3	0.3	0.7 ± 0.5	0.4	0.332 ^m
N1p1 Amp Sol	0.6 ± 0.4	0.4	0.8 ± 0.5	0.8	0.179 ^m
Asimetri Oranı Sağ	0.1 ± 0.1	0.1	0.2 ± 0.1	0.2	0.086 ^m
Asimetri Oranı Sol	0.1 ± 0.1	0.1	0.2 ± 0.1	0.2	0.124 ^m

^mMann-whitney u test

Hastalık süresi ile sağ N1P1 intervali arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanırken ($p < 0.05$), incelenen diğer parametreler arasında ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). (Tablo 10)

Tablo 10: Hastalık süresi ile VEMP parametrelerinin karşılaştırması

		P1 Latans Sağ	P1 Latans Sol	N1 Latans Sağ	N1 Latans Sol
Hastalık Süresi	r	-0.264	-0.391	-0.270	-0.178
	p	0.213	0.053	0.203	0.395
		N1P1 Latans Sol	N1P1 Latans Sağ	N1P1 Amp Sağ	N1P1 Amp Sol
Hastalık Süresi	r	0.015	0.538	0.077	0.186
	p	0.944	0.006	0.721	0.372
		Asimetri Oranı Sağ	Asimetri Oranı Sol		
Hastalık Süresi	r	0.364	0.313		
	p	0.080	0.146		
Spearman Korelasyon					

Her iki grupta ACE-R kullanılarak yapılan kognitif değerlendirmede hasta grubunun ACE-R ortalaması 74.8±13.5 iken, kontrol grubunun 84.6±9.1 idi. Hasta grubunda Addenbrook puanlama skoru kontrol grubundan anlamlı düşük saptandı (p < 0.05) (Tablo11).

Tablo 11: Hasta ve kontrol grubun Addenbrook kognitif batarya puanlama karşılaştırması

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Adden Brook Puanlama	84.6 ± 9.1	86.0	74.8 ± 13.5	77.5	0.005 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{x2} Ki-kare test

Hasta ve kontrol grubunda ACE-R bataryasının alt parametreleri değerlendirildiğinde dikkat-oryantasyon ve dil skorunda anlamlı fark gözlenmezken (p>0.05) hasta grubunda bellek, akıcılık, görsel mekansal işlevler skoru kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük saptandı (p < 0.05). Alt grup ortalamaları tablo 12’de belirtilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12: Hasta ve kontrol grubun dikkat ve oryantasyon, bellek, akıcılık, dil, görsel-mekansal işlevler puanlarının karşılaştırması

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Dikkat Oryantasyon	17.5 ± 1.3	18.0	16.7 ± 1.9	18.0	0.097 ^m
Bellek	18.2 ± 4.2	19.0	15.1 ± 5.3	15.0	0.016 ^m
Akıcılık	12.2 ± 1.6	12.0	9.7 ± 2.9	10.0	0.000 ^m
Dil	21.4 ± 3.3	22.0	19.9 ± 3.9	21.0	0.097 ^m
Görsel-Mekansal İşlevler	15.4 ± 1.0	16.0	13.5 ± 3.1	15.0	0.018 ^m

^m Mann-whitney u test

TARTIŞMA

Esansiyel tremor toplumda sık görülen yaşla birlikte prevalansı artan kronik progresif bir hareket bozukluğudur. ET'ye eşlik eden son zamanlarda tanımlanmış serebellar bulgular, kognitif ya da koku defisiti gibi tanımlanan bozukluklar nedeniyle kompleks ve heterojen bir hastalık olduğu düşünülmektedir (27).

ET hastalarında izlenen klinik progresyon, yaşla görülme sıklığının artması, zamanla eklenen istirahat tremoru nörodejeneratif bir süreç varlığını desteklemektedir (23). ET patogenezinde tanımlanan Purkinje hücre kaybı, aksonal hasarın ve rejenerasyonun bir göstergesi olan torpido hücre sayısında artış, beyin sapında Lewy cisimciklerinin varlığı nörodejeneratif süreci destekleyen diğer bulgulardandır (22).

Patogenezi hala net olarak ortaya konamamakla birlikte farklı yollar suçlanmaktadır. Louis ve ark.'nın yaptığı çalışmada, serebellar ve beyin sapı tutulumlu iki farklı ET subtipi olduğu belirtilmiştir (22). Yine Helmchen ve ark.'larının çalışmasında ön planda serebellar patoloji suçlanmakla birlikte eşlik eden bulguların sadece serebellar patoloji ile açıklanamayacağı belirtilerek patogenezdaki heterojenite vurgulanmıştır (25). ET patogenezinin yönelik yapılan görüntüleme çalışmalarında, inferior olivary nükleus, nükleus ruber ve dentat nükleus arasında yer alan Guillan Mollaret üçgeninden kaynaklanan patolojilerin neden olduğu, inferior Oliver nükleusun tremor kaynağı olup olivoserebellar ağ ile yayıldığı belirtilmiştir (31). Benzer sonuçlar, hem hayvan deneylerinde hem de pozitron emisyon tomografi ile yapılan farklı çalışmalarda da gösterilmiştir (32, 33).

Bizde çalışmamızda beyin sapı patolojilerinin değerlendirilmesinde son zamanlarda giderek önem kazanan ve pek çok santral nörolojik hastalıkta yeri vurgulanan VEMP incelemesi ile ET hastalarında rol oynadığı düşünülen beyin sapı ve ilişkili yapılarda gelişen değişiklikleri incelemeyi amaçladık.

Sakuladan başlayarak inferior vestibüler sinir, lateral vestibüler nükleus, medial ve lateral vestibulospinal traktus, aksesuar nükleus, aksesuar sinir ve SCM kası içine alan sakkulokolik refleksi değerlendiren VEMP bu yapılardaki

herhangi bir seviyedeki patoloji sonucu ile bozulabilir. Lateral vestibüler nukleus, medial ve lateral vestibulospinal traktus ve aksesuar nukleusun beyin sapına lokalize olması nedeniyle beyin sapı patolojilerini de göstermektedir (66, 67, 68).

Bu inceleme sıklıkla periferik vestibüler patolojilerde kullanılmakla birlikte son dönemde demiyelinizan hastalıklar, demans, migren, serebrovasküler hastalık ve Parkinson hastalığı gibi pek çok nörolojik hastalıkta da değerlendirilmiştir (69).

Chen ve ark.'nın serebrovasküler hastalığı olan hastalarda yaptıkları çalışmada özellikle pons ve bulbus lezyonlarında VEMP'te patolojik verilerin kaydedildiği belirtilmiştir (64).

Patko ve ark.'nın MS'li hastalarda yaptıkları çalışmada ise beyin sapında demiyelinizan lezyon varlığı ile VEMP yanıtlarındaki anormallik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış ve VEMP'in MS hastalarındaki anormalliğin belirlenmesinde duyarlılığının düşük ancak santral vestibüler patolojilerin saptanmasında etkin olduğunu vurgulamışlardır (70).

Son dönemde Parkinson hastalarında yapılan sınırlı sayıda VEMP incelemesinde ise önemli tanımlamalar yapılmıştır.

Dalia ve ark 15 PH ve 15 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada PH'nın kardinal bulguları ile kontralateral VEMP yanıtları arasında koreleasyon saptanmış ve VEMP'in PH için potansiyel elektrofizyolojik bir biyobelirteç olabileceğine dikkat çekilmiştir (61). Natale ve ark.'ları PH'da, özellikle beyin sapı tutulumu ile ilişkili postural instabilite ve REM Uyku Davranış Bozukluğu gibi semptomları olan hasta gruplarında daha belirgin olmak üzere VEMP yanıtlarında patolojik bulgular kaydetmişlerdir. Bu veriler sonucunda PH'da beyin sapı fonksiyonunu değerlendirmede VEMP'i önemli bir inceleme olarak tanımlamışlar ve cVEMP,

oVEMP gibi farklı VEMP incelemelerinin birlikte değerlendirilmesinin beyin sapı etkilenim seviyesinin saptanmasına katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir (71, 72, 73).

Pötter-Nerger ve ark.'ları ise PH'da oküler VEMP yanıtlarının üst beyin sapının erken fonksiyonel tutulumunu gösterdiğini belirtmişlerdir (74).

VEMP ile yapılan çalışmalarda beyin sapı, vestibülospinal yol ve vestibüler siniri etkileyen durumlarda latans etkilenirken periferik vestibüler organları etkileyen durumlarda ise amplitüd değişimi izlendiği belirtilmiştir (75, 76, 77, 78). Ayrıca çalışmalarda amplitüd değerlerinin, kas gerilimine ve uyarının yoğunluğuna bağlı olarak değişkenlik gösterebilirken latansların daha istikrarlı olduğu belirtilmektedir (79).

Yine Derinsu ve ark.'larının yaptıkları normatif veri çalışmasında; standart sapmanın P1-N1 latans değerlerinde küçük, amplitüd değerlerinde ise büyük olduğunu belirlemişler ve ayırıcı tanıda latansın daha belirleyici olduğunu vurgulamışlardır (80). Latans süresinin ise yaş ile uzadığı ancak cinsiyetten etkilenmediği belirtilmiştir (81, 82, 83).

Murofushi ve ark. Meniere hastalığı, vestibüler nörit, akustik nörinom ve MS hasta grubunu dâhil edilerek yaptıkları çalışmada önemli veriler kaydetmiştir. Meniere hastalığı labirent lezyonlarını, vestibüler nörit vestibüler sinir lezyonlarını temsil eden bir hastalık grubu iken akustik nörinom vestibüler sinir ve beyin sapını, MS ise merkezi sinir sistemini temsil eden bir hastalık grubu olarak çalışma planlanmıştır. Bu çalışma sonucunda Meniere hastalarında latans uzamasına neredeyse hiç rastlanmayıp ön planda amplitüd değişikliği ve yanıt yokluğu dikkat çekmiştir. Bunun sonucunda VEMP'te kaydedilen parametrelerden latansın iç kulak

patolojilerini yansıtmadığı düşünülmüştür. Vestibüler nöritli hastalarda da benzer şekilde yanıt yokluğu ön planda saptanmış, latans uzaması izlenmemiş bunun sebebi olarak inferior vestibüler sinirde ileri etkilenme nedeniyle yanıt elde edilemediği veya etkilenme düzeyinin VEMP yanıtlarına yansıyacak boyutta olmadığı şeklinde yorumlanmıştır. Akustik nörinom hastalarında tümör boyutuna göre değişik yanıtlar elde edilmekle birlikte beyin sapı basısı olan büyük tümörlerde latans uzaması dikkat çekmiştir. MS grubunda ise latans uzaması saptanmış olup bu uzama daha çok P13'de izlenirken az oranda N23'de izlenmiştir (84).

Çalışmamızda da hasta ve kontrol grubuna yapılan VEMP incelemesi sonucunda elde edilen P13(P1), N23(N1), P1N1 latans intervali, P1N1 amplitüdü ve iki kulak arası asimetri oranları değerlendirildi.

Çalışmaya katılan 34 hastanın 6'sında bilateral, 3'ünde unilateral VEMP yanıtları elde edilemedi. Kontrol grubunun hepsinde VEMP yanıtları mevcuttu. Bilateral yanıt elde edilemeyen hastaların 4'ü sağ, 2'si sol dominant tremora sahipti. Unilateral yanıt elde edilemeyen hastalarda tremorun dominant izlendiği taraf ile yanıt elde edilemeyen taraf arasında ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda, hasta grubunda sadece sağ P1N1 intervali ve sağ N1 latansı kontrol grubundan anlamlı uzun saptanırken, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte hasta grubunda sol N1 latansı ve sol P1N1 intervali de uzun bulundu. Bu bulgular, ET olgularında VEMP ile ilişkili beyin sapı yapılarında fonksiyonel bir değişikliği akla getirmektedir. Sadece sağ tarafta N1 latans ve P1N1 intervalinin istatistiksel anlamlı uzun bulunması, sağ dominant ET olgularımızın fazla olması ve sıklıkla asimetric başlangıçlı olan bu hastalık grubunda etkilenmenin de asimetric başlaması ile ilişkili olabilir. Konu ile ilgili daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalar katkı sağlayabilir.

VEMP'de değerlendirilen parametreler arasında yer alan ve sıklıkla periferik patolojilerde anormalliğin izlendiği asimetri oranına bakıldığında, hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Bu durumun, unilateral VEMP yanıtı alınan olguların istatistiksel açıdan bu değerlendirmeye dahil edilmemesinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda vurgulanabilecek bir diğer nokta da, ET hastalarında N1 latansında gecikme ve bununla ilişkili olarak P1N1 intervalinin uzamasıdır. Yapılan çalışmalar sakkülokollik refleks arkı değerlendiren bu incelemede kaydedilen latansları spesifik bir noktaya lokalize etmemektedir. Hastalarımızda yaptığımız işitsel değerlendirmenin normal olması amplitüd farkının olmaması nedeniyle saptadığımız bu anormallik vestibüler sinir, çekirdek ve ilişkili beyin sapı yollarındaki etkilenme ile ilişkili olabilir. Ayrıca yanıt alınamayan hastaların varlığı da bu refleks yolak üzerindeki etkilenmenin varlığını desteklemektedir.

Farklı nörolojik hastalıklarda yapılan VEMP çalışmalarında, N1 latans uzaması belirtilmekle birlikte sıklıkla P1 latans uzamasının izlendiği vurgulanmıştır (84). Çalışmalarda latanslardaki bu farklılığın nedeni açık şekilde belirtilmemesine karşın hem N1 hem P1 latanslarındaki uzama santral etkilenme lehine yorumlanmıştır. Çalışmamızın ET olgularında yapılan ilk çalışma olması nedeniyle saptadığımız bu bulguların değerli olduğunu düşünmekteyiz. Şüphesiz elde edilen bu verilerin daha fazla sayıda hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalarla klinik öneminin daha net ortaya konulmasına ihtiyaç vardır.

ET hastalarında depresif semptomlar, sosyal fobi, anksiyete, hafif kognitif bozukluk gibi nonmotor bulgularda son dönemde yapılan çalışmalarla ortaya konmuş ve kognitif etkilenmenin daha çok görsel dikkat, sözel akıcılık ve anlık bellek alanlarında olduğu izlenmiştir (85, 86). Louis ve arkadaşlarının demans olmayan ET hastalarında yaptıkları çalışmadaki 3 yıllık izlemde kognitif kötüleşmenin kontrol grubuna oranla yedi kat daha hızlı olduğu saptanmış bu sebeple ET hastalarında kognitif bozulmanın progresif olduğu sonucuna varılmıştır (87). Benito-Leon ve ark.'ları ise çalışmalarında unutkanlık yakınmasının ET hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu ve kognitif bozuklukların bu hastalarda subklinik olmadığını belirtmişlerdir (88). Thawani ve ark.'larının toplum temelli çalışmalarında da ET hastalarında hafif bilişsel bozukluk ve demans sıklığında artışı saptanmıştır (89).

Kognitif değerlendirmede sıklıkla kullanılan Mini Mental Testin (MMT) frontal alanları tarama ve erken dönem kognitif bozuklukları saptama gibi bazı alanlarda

sınırlılıkları olması nedeniyle daha kapsamlı ve uygulanabilirliği kolay olan test ihtiyacı olup bu amaçla yapılan çalışmalar sonucu özellikle frontal işlevler ve görsel-mekansal işlevleri daha kapsamlı değerlendiren bir batarya olarak Addenbrook Kognitif Değerlendirme Bataryası (ACE) oluşturulmuştur. Yapılan çalışmalar sonucunda tekrar değerlendirilerek Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası Gözden geçirilmiş versiyonu (ACE-R) geliştirilmiştir. Farklı toplumlarda ve kliniklerde adaptasyon, geçerlilik ve güvenilirlik değerlendirme çalışmaları yapılmış ve etkinliği ortaya konmuştur. Türkiye’de de Yıldız ve ark. tarafından geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (90).

Literatürde ACE-R’in ET hastalarında kullanıldığı bir çalışma bulunmamasına karşın demans türlerinin tanımlanması ve ayırımında, hafif kognitif bozukluk tanımlamasında, PH’da ve etkin ve güvenilir olduğu belirtilmiştir (91, 92).

Çalışmamızda, ET hastalarının ACE-R puanları kontrol grubuna göre anlamlı düşük izlendi. Alt parametreler değerlendirildiğinde özellikle bellek, sözel akıcılık, görsel-mekânsal işlevlerde düşüklük olduğu görüldü.

Kognitif testlerde bilindiği üzere yaş ve eğitim durumu önemli değişkenler arasında yer almaktadır. Çalışmamızdaki hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet dağılımında anlamlı farklılık olmaması nedeniyle bu faktörden etkilenmediği düşünüldü. Eğitim düzeyleri açısından ise kontrol grubunun eğitim düzeyi hasta grubuna göre daha yüksekti. Bu testin eğitim düzeyinden etkilendiği göz önünde bulundurularak bakıldığında da, sonuçlarımızın ET hastalarında yapılan diğer kognitif çalışmalarla uyumlu olduğu görüldü. Literatürde ET olgularında ACE-R’in kullanıldığı başka çalışma olmaması ve gelecekte konu ile yapılacak çalışmalara ışık tutması açısından elde ettiğimiz sonuçların önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında hasta ve kontrol grubu sayılarının az olması, VEMP incelemesi dışında beyin sapı fonksiyonlarının değerlendirildiği başka bir elektrofizyolojik inceleme yapılmamış olması ve ACE-R ile kognitif değerlendirmenin yanında olguların psikiyatrik bulgular açısından değerlendirilmemiş olmaları sıralanabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada, ET hastalarında VEMP ile ilişkili beyin sapı ve refleks yolaklarda bir etkilenme olabileceği düşünülmüştür. Aynı zamanda, ET hastalarında kognitif etkilenme varlığını destekleyen sonuçlar da elde edilmiştir.

Elde ettiğimiz bu sonuçların, daha önce bu konu ile ilgili yapılan çalışma bulunmaması nedeni ile değerli olabileceğini ve gelecekte yapılabilecek çalışmalara ışık tutabileceğini düşündük.



SONUÇLAR

Esansiyel tremor hastalarında beyin sapı ve beyin sapı refleks yollarının değerlendirmek amacıyla yaptığımız bu çalışmaya 34 hasta ve 25 kontrol grubu dahil edilerek VEMP yanıtları değerlendirildi;

1. Hasta ve kontrol grubun yaş ortalamaları sırasıyla 38.9 ± 14.9 , 39.6 ± 12.0 idi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$).
2. Hasta grubunda 6 hastadan bilateral, 3 hastadan unilateral yanıt elde edilemedi. Kontrol grubunun hepsinden VEMP yanıtları elde edildi.
3. Hasta grubunda sağ N1 latansı kontrol grubuna göre uzun izlendi ($p < 0,05$).
4. Hasta grubunda sağ P1N1 intervali kontrol grubuna göre uzun olarak izlendi ($p < 0,05$).
5. Hasta grubunda sağ P1N1 intervali ile hastalık süresi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon izlendi. Hastalık süresi uzadıkça latansın uzadığı görüldü.
6. Diğer parametrelerde istatistiksel farklılık izlenmedi.
7. Hasta ve kontrol grubu ACE-R bataryası değerlendirmesinde hastaların Addenbrook puanlama skoru kontrol grubundan anlamlı düşük saptandı ($p < 0.05$).
8. Alt parametreler değerlendirildiğinde hasta grubunda bellek, akıcılık ve görsel mekânsal işlevler skoru kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p < 0.05$).

KAYNAKLAR

1. Louis ED. Diagnostic Criteria for Essential Tremor A Population Perspective Arch Neurol.1998; 55: 823-828.
2. Whaley N.R. Essential tremor: phenotypic expression in a clinical cohort: Parkinsonism and Related Disorders, 2007; 13: 333-339.
3. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. Mov Disord 2010; 25: 534-41.
4. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. for the Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain Neurology, 2005; 64(10): 1721-1725.
5. Jankovic J, E. Tolosa. Parkinson's disease and Movement Disorders Lippincot Williams and Wilkins. USA 2007.
6. Lou JS, Jankovic J. Essential tremor: Clinical correlates in 350 patients. Neurology 1991; 41: 234-238.
7. Stolze H, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R, Deuschl G. The gait disorder of advanced essential tremor. Brain.2001;124:2278-2286.
8. Singer C, Sanchez-Ramos J, Weiner WJ. Gait abnormality in essential tremor. Mov Disord. 1994;9:193-19.
9. Deng H, Le W, Jankovic J. Genetics of essential tremor. Brain. 2007;130:1456-1464.
10. 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.
11. Dogu O, Louis ED, Sevim S, Kaleagasi H, Aral M. Clinical characteristics of essential tremor in Mersin, Turkey, A population-based door-to-door study Journal of Neurology 2005; 252(5): 57-574.
12. Guleher JR, Jónsson P, Kong A, et al. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. Nat Genet 1997;17:84-87.

13. Higgins JJ, Pho LT, Nee LE. A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Movement Disorders*, 1997; 12(6): 859–864.
14. Lucotte G, Lagarde JP, Funalot B, Sokoloff P. Linkage with the Ser9Gly DRD3 polymorphism in essential tremor families. *Clinical Genetics*, 2006; 69(5); 437-440.
15. Louis ED, Wendt K, Ford B. Senile tremor. *Gerontology* 2000; 46: 12-16.
16. 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.
17. Haerer AF, Anderson DW, Schoenberg BS. Prevalence of essential tremor. Results from the Copiah County study. *Arch Neurol* 1992; 39: 750–1.
18. Louis ED, Ford B, Frucht S, et al. Risk of tremor and impairment from tremorin relatives of patients with essential tremor: a community-based family study. *Ann Neurol* 2001; 49: 761-9.
19. Louis ED, Zheng W, Jurewicz EC, Watner D, Chen J, Factor-Litvak P, et al. Elevation of blood β -carboline alkaloids in essential tremor. *Neurology* 2002; 59: 1940-1944.
20. Rowland LP. *Merritt's Neurology*. 11th. Edition, chapter 113; 678.
21. Louis ED, Jurewicz E, Applegete L. Association between essential tremor and blood lead concentration. *Environ Health Perspect*. 2003; 111: 1707-11.
22. Louis ED, Faust PL. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007; 130(12): 3297–307.
23. Louis ED. Essential tremors: a family of neurodegenerative disorders? *Arch Neurol* 2009; 66(10):1202-8.
24. Louis ED, Vonsattel J, Honig L. et al. Neuropathologic findings in essential tremor. *Neurology* 2006; 66(11): 1756–1759.
25. Helmchen C, Hagenow A, Miesner J. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain* 2003; 126: 1319-1332.
26. Deuschl G, Bergman H. Pathophysiology of nonparkinsonian tremors. *Movement Disorders* 2002; 17: 41-S48.

27. Lorenz D, Deuschl G. Update on pathogenesis and treatment of essential tremor. *Curr Opin Neurol.* 2007; 20: 447–52.
28. Shill HA, Adler CH. Brain biochemistry in autopsied patients with essential tremor. *Mov Disord* 2011; 27(1): 113–7.
29. Boecker H, W einkl A. GABAergic dysfunction in essential tremor: an 11C-flumazenil PET study. *J Nucl Med* 2010; 51(7): 1030–5.
30. Málly J, Baranyi M. Change in the concentrations of amino acids in CSF and serum of patients with essential tremor. *J Neural Transm* 1996; 103(5): 555–60.
31. Deuschl G, Elble RJ. The pathophysiology of essential tremor. *Neurology* 2000; 54 (11 Suppl 4):S14–S20.
32. Hua S, Lenz F, Zirh T. et al. Thalamic neuronal activity correlated with essential tremor. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 273–276.
33. Tariq M, Arshaduddin M, Biary N. 2-Deoxy-D-glucose attenuates harmaline induced tremors in rats. *Brain Research* 2002; 945: 212–218.
34. Louis E.D. Essential Tremor. *Lancet*, 2005, 4: 100-110.
35. M. J. M. Dupuis, P. J. Delwaide, D. Boucquey, R. E. Gonsette. Homolateral disappearance of essential tremor after cerebellar stroke. *Movement Disorders*, 1989; 4(2); 183-187.
36. Elibol B. Hareket Bozuklukları. Ankara, Rotatıp 2011;255-271.
37. RJ. Elble. Essential tremor frequency decreases with time. *Neurology* 2000;55:1547- 1551.
38. 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 Dec;55:1553-9.
39. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord.* 1998;13 Suppl 3:2-23.
40. Nahab FB, Peckham E, Hallett M. Essential tremor, deceptively simple. *Pract Neurol.* 2007;7:222-33.
41. Chen JJ, Swope DM. Essential tremor: Diagnosis and Treatment. *Pharmacotherapy* 2003; 23(9): 1105-1112.

42. 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.
43. 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.
44. Niranjan 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.
45. Taner, D. Fonksiyonel Nöroanatomi. 2007; Ankara: ODTÜ Yayıncılık.
46. Çelebisoy N, Çelebisoy M. Vertigo. 2005; Güneş Kitabevi, İzmir.
47. <http://www.dizziness-and-balance.com/testing/vemp.html>.
48. Zileli T, Baysal Aİ. Klinik Nöroanatomi ve Nörofizyoloji (Winans SS, GilmanS), Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 1985: 87-131.
49. Békésy von G. Über akustische Reizung des Vestibularapparates. *Pflügers Arch* 1935;236:59-76.
50. Bickford RG, Jacobson JL, Cody DT. Nature of average evoked potentials to sound and other stimuli. *Ann NY Acad Sci* 1964;112:204–223.
51. Colebatch, J. G, V. Di Lazzaro, et al. "Click-evoked vestibulocollic reflexes in torticollis." *Mov Disord*. 1995; 10(4): 455-9.
52. Bath AP, Harris N, McEwan J, Yardley MP. Effect of conductive hearing loss on the vestibulo- colic reflex. *Clin Otolaryngol* 1999; 24:181-83.
53. Todd, NP, Rosengren, S.M, Aw ST, Colebatch, JG. Ocular vestibular evoked myogenic potentials produced by air and bone conducted sound. *Clin Neurophysiol*. 2007; 118:381- 390.
54. Welgampola MS. Evoked potential testing in neuro-otology. *Curr Opin Neurol* 2008 21:29-35.
55. Halmagyi GM CI, Colebatch JG, Aw ST. Vestibular responses to sound. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1039:54-67.
56. Driscoll C, Bekessy A, Bui V, Fox D, Harvey MC, Mackenzie D. Vestibular Evoked Myogenic Potentials: Clinical Implications Of A Normative

- Investigation. *The Australian And New Zealand Journal Of Audiology*. 2007; 29(2): 98-112.
57. Colebatch JG, Halmagyi GM, Skuse NF. Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 190–97.
58. Chen PW, Murofushi T. The Effect Of Rise/Fall Time On Vestibular-Evoked Myogenic Potential Triggered By Short Tone Bursts. *Acta Otolaryngologica*. 2001; 121: 696-699.
59. Escorihuela García V, Llópez Carratalá I, Orts Alborch M, Marco Algarra J. Vestibular evoked myogenic potential findings in multiple sclerosis. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2013; 64: 352-358.
60. Venhovens J, Meulstee J, Verhagen WIM. Vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs) in central neurological disorders. *Clin Neurophysiol*. 2016 Jan;127(1):40-49.
61. Shalash AS et al. Auditory- and Vestibular-Evoked Potentials Correlate with Motor and Non-Motor Features of Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2017 Feb 27;8:55.
62. Itoh A, Kim YS. Clinical study of vestibular-evoked myogenic potentials and auditory brainstem responses in patients with brainstem lesions. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2001;545:116-9.
63. Bandini F, Beronio A, Ghiglione E, Solaro C, Parodi RC, Mazzella L. The diagnostic value of vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004;251:617–621.
64. Chen CH, Young YH. Vestibular evoked myogenic potentials in brainstem stroke. *Laryngoscope* 2003;113:990–993.
65. De Natale Er et al. Abnormalities of vestibular-evoked myogenic potentials in idiopathic Parkinson's disease are associated with clinical evidence of brainstem involvement. *Neurol Sci*. 2015 Jun;36(6):995-1001.
66. Pollak L, Prohorov T, Kushnir M, et al. Vestibulo cervical reflexes in idiopathic Parkinson disease *Neurophysiol Clin*. 2009;39(4–5):235–240.

67. Versino M, Colnaghi S, Callieco R, et al. Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis patients. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1464-1469.
68. Birdane L, Incesulu A, Gurbuz M, Ozbabalık D. Sacculocolic reflex in patients with dementia: is it possible to use it for early diagnosis?. *Neurol Science* 2012; 33(1):17-21. Epub 2011 May 11.
69. Aidar RC, Suzuki FA. Vestibular evoked myogenic potential: new perspectives in multiple sclerosis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2005;71:48-54.
70. Patko T, Simo M, Aranyi Z. Vestibular click-evoked myogenic potentials: sensitivity and factors determining abnormality in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:193-198.
71. De Natale et al. Vestibular Evoked Myogenic Potentials Are Abnormal in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *Front Neurol*. 2018;9:911.
72. De Natale Er et al. Abnormalities of vestibular-evoked myogenic potentials in idiopathic Parkinson's disease are associated with clinical evidence of brainstem involvement. *Neurol Sci*. 2015;36(6):995-1001.
73. De Natale E.R et al. Paired neurophysiological and clinical study of the brainstem at different stages of Parkinson's Disease. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(10): 1871-1878.
74. Pötter-Nerger M, Govender S, Deuschl G, Volkman J, Colebatch JG. Selective changes of ocular vestibular myogenic potentials in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Apr;30(4):584-9.
75. Murofushi T, Shimizu K, Takegoshi H, Cheng PW. Diagnostic value of prolonged latencies in the vestibular evoked myogenic potential. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127:1069-72.
76. Cal R, Bahmad F. Vestibular evoked myogenic potentials: an overview. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75:456-62.
77. Nola G, Guastini L, Crippa B, Deiana M, et al. Vestibular evoked myogenic potential in vestibular neuritis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(11):1671-7.

78. Baier B, Dieterich M. Vestibular-evoked myogenic potentials in "vestibular migraine" and Menière's disease: a sign of an electrophysiological link? *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1164:324-7.
79. Lee SK, Cha CI, Jung TS, Park DC, Yeo SG. Age-Related Differences In Parameters Of Vestibular Evoked Myogenic Potentials. *Acta Oto-Laryngologica.* 2008; 128: 66-72.
80. Derinsu U, Isgenderova E, Akda F. Vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyellerin standardizasyonu. *Marmara Medical Journal* 2009;22(2);127-33.
81. Basta D, Todt I, Ernst A. Characterization of age-related changes in vestibular evoked myogenic potentials. *J Vestib Res* 2007; 17:93-8.
82. Lee SK, Cha CI, Jung TS, Park DC, Yeo SG. Age-Related Differences n Parameters Of Vestibular Evoked Myogenic Potentials *Acta Oto-Laryngologica.* 2008; 128: 66-72.
83. Brantberg K. Vestibular Evoked Myogenic Potentials (VEMPs): Usefulness in Clinical Neurotology. *Semin Neurol* 2009;29:541–8.
84. MurofushT, Shimizu K, Takegoshi H, Cheng P. Diagnostic Value of Prolonged Latencies in the Vestibular Evoked Myogenic Potential. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127(9):1069-1072.
85. Duane DD, Vermilion K. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 2002; 58: 1706.
86. Lacritz LH, Dewey R, Giller C, Cullum CM. Cognitive functioning in individuals with “benign” essential tremor. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 125–129.
87. Louis ED, J. Benito-Leon, S. Vega-Quirogag, F. Bermejo-Parejae. the Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Faster rate of cognitive decline in essential tremor cases than controls: a prospective study. *Eur J Neurol* 2010;1.
88. Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology* 2006; 66: 69–74.

89. Thawani SP, Schupf N, Louis ED. Essential tremor is associated with dementia: prospective population-based study in New York. *Neurology* 2009; 73: 621–5.
90. Yıldız S. Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası'nın (ACE-R) Türk Populasyonu için Adaptasyonu. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü;2011.
91. Reyes MA. at al. Addenbrooke's Cognitive Examination validation in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2009;16(1):142-7.
92. McColgan P at al. Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised for mild cognitive impairment in Parkinson's disease *Mov Disord* 2012;27(9):1173-7.

