

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

**ESANSİYEL TREMORLU HASTALARDA OTONOM
BULGULAR**

Dr. Yasin HABİPOĞLU

UZMANLIK TEZİ

**KIRIKKALE
2015**

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

**ESANSİYEL TREMORLU HASTALARDA OTONOM
BULGULAR**

Dr. Yasin HABİPOĞLU

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Yakup TÜRKEK**

**Bu tez, 2014/102 numaralı proje olarak Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel
Araştırma Projeleri koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.**

**KIRIKKALE
2015**

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Nöroloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan “ESANSİYEL TREMORLU HASTALARDA OTONOM BULGULAR” isimli çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr. Yasin HABİPOĞLU’nun **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: / /2015

Prof. Dr. Tahir K. YOLDAŞ
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Nöroloji AD
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Ersel DAĞ
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Nöroloji AD
Üye

Yrd. Doç. Dr. Yakup TÜRKEKEL
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Nöroloji A.D
Üye

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca beni her zaman destekleyip bilgi ve becerimi arttırmam konusunda cesaretlendiren, tez çalışmam süresince beni yönlendirerek her türlü yardım ve desteği esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum saygıdeğer hocam ve tez danışmanım sayın Yrd. Doç. Dr. Yakup TÜRKEL'e,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma olanağı bulduğum, değerli hocam sayın Doç. Dr. Ersel DAĞ'a, kısa bir süre çalışma fırsatı bulduğum değerli hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Murat ALPUA'ya,

Asistanlık eğitimimin ilk dönemlerinde beraber çalışma fırsatı ve şansı bulduğum, mesleğime farklı bakış açısı ve tecrübe kazandıran çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Ali Kemal ERDEMOĞLU'na,

Asistanlık eğitimim boyunca iyi ve kötü pek çok zamanı birlikte paylaştığım, her zaman bir aile gibi bir arada olduğumuzu hissettiren ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Leyla DURUSOY, Dr. Burcu GÖKÇE, Dr. Oruç ŞAHİN, Dr. Betül ACAR ve Dr. Ahmet ADIGÜZEL'e ve teknisyenimiz Haydar ÜNAL'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Asistanlık eğitimim boyunca her sıkıştığımda yardımına koşan arkadaşlarım kardeşlerim Dr. Ünsal DEMİR'e, Dr. İbrahim KALA'ya, Dr. Selim ULUSOY'a, Dr. Kıvanç KATMERLİKAYA'ya, Dr. Umut Okun ÇELEBİ'ye ve Dr. Hasan DEMİRTAŞ'a,

Asistanlık eğitimim boyunca beni her zaman destekleyip yanımda olan, bana duydukları sevgi ve güven için hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim canım annem Hülya HABİPOĞLU'na, canım babam Selamettin HABİPOĞLU'na ve canım kardeşim Fatmanur HABİPOĞLU'na, bana her konuda destek olan ve yanımda olduğunu hissettiren, sıkıntılı zamanlarımda gösterdiği anlayış, sabır ve fedakarlıktan dolayı sevgili eşim Dr. Ennur HABİPOĞLU'na teşekkür ederim.

Biliyorum ki bu saydığım insanlar meslek hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman benden esirgemicekler ve ben onların bu desteğini her zaman hissedeceğim.

Dr. Yasin HABİPOĞLU

ÖZET

Habipoğlu, Y, Esansiyel Tremorlu Hastalarda Otonom Bulgular, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2015.

Amaç: Bu çalışmada Esansiyel tremor (ET) hastalarında otonomik fonksiyonları değerlendirmek amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmaya 30 ET hastası ve 26 sağlıklı gönüllü alındı. Otonom sinir sisteminin elektrofizyolojik değerlendirmesi için sempatik deri yanıtı (SDY) ve

R-R interval varyasyon analizi testleri yapıldı. Aynı zamanda, hastane anksiyete depresyon ölçeği (HADÖ) ve kısa form (36) ölçeği tüm gönüllülere uygulandı.

Bulgular: SDY ortalama latansları ET hastalarında kontrollere göre belirgin uzamıştı ($p=0.01$). SDY ortalama amplitüdüleri ET hastalarında kontrollere göre belirgin küçülmüştü ($p=0.001$). ET hastalarında kontrollere göre, kısa form (36) fiziksel ve mental sağlık skorları düşük ve HADÖ anksiyete ve depresyon skorları yüksekti. (tümü $p<0.05$). SDY RRIV ve kısa form (36), HADÖ skorları arasında Pearson korelasyon analizinde bir ilişki gösterilmedi.

Sonuç: ET hastalarında sempatik disfonksiyon olabilir. Bu SDY testi ile kolayca gösterilebilir.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel tremor, otonomik disfonksiyon, R-R interval varyasyon, sempatik deri yanıtı

ABSTRACT

Habipoğlu, Y, Autonomic Symptoms in Patients with Essential Tremor, Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Expertise Thesis, Kirikkale, 2015.

Aim: To assess the autonomic function in patients with Essential Tremor (ET).

Material and Method: Thirty-one adult patients with ET and 26 healthy controls were enrolled in the study. The electrophysiological assessments of the autonomic nervous system function were performed by sympathetic skin response (SSR) and R–R interval variation (RRIV) tests. Also, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Short Form (36) scale were applied to all the subjects.

Results: The mean latency of SSR in ET patients was significantly delayed compared with the controls ($p=0.01$). The mean amplitude of sympathetic skin response was significantly lower in ET patients in comparison to the controls ($p=0.001$). No differences were found in mean RRIV values in both groups subjects.

Patients with ET in comparison to the controls had lower SF-36 physical and mental health summary scores and higher HADS anxiety and depression subscale scores (all $p<0.05$).

Pearson correlation analysis showed that there were not a relationship between SSR, RRIV values and Short Form (36) scores, Hospital Anxiety and Depression Scale scores.

Conclusion: There may be sympathetic dysfunction in patients with ET. This may be easily demonstrated by SSR tests.

Keywords: Essential tremor, autonomic dysfunction, R–R interval variation, sympathetic skin response.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
TABLolar	viii
ŞEKİLLER.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. İnsidans ve Prevelans	3
2.4. Etyoloji.....	4
2.5. Genetik.....	4
2.6. Patogenez	5
2.7. Klinik	6
2.8. Non-motor Semptomlar	7
2.9. Tanı	8
2.10. Ayırıcı Tanı.....	9
2.11. Tedavi	10
2.12. Otonom Sinir Sistemi.....	11
2.12.1. Otonom Sinir Sisteminin Klinik Değerlendirmesi.....	11
2.12.2. Otonomik Fonksiyon Bozukluğu Araştırma Yöntemleri.....	12
3. MATERYAL VE METOD.....	17
3.1. Gönüllü Popülasyonu.....	17
3.2. Elektrofizyolojik İnceleme.....	17
3.2.1. Sempatik Deri Yanıtı	18
3.2.2. R-R İnterval Varyasyon Analizi	19

3.3. Hastane Anksiyete Depresyon Skalası.....	20
3.4. Kısa form (36).....	20
3.5. İstatistiksel Analiz.....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	25
6. SONUÇLAR.....	28
7. KAYNAKLAR.....	29



SİMGELER ve KISALTMALAR

EMG	: Elektromiyografi
ET	: Esansiyel Tremor
HADS	: Hastane anksiyete ve depresyon skalası
LS	: Lokus Sereleus
NIH	: National Institutes of Health
OSS	: Otonom Sinir Sistemi
PH	: Parkinson Hastalığı
RRIV	: R-R interval değışkenliği
SDY	: Sempatik Deri Yanıtı
SF-36	: Kısa form (36)
SSS	: Santral sinir sistemi
WHIGET	: Washington Heights Inwood Genetic Study of essential tremor

TABLULAR

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Esansiyel tremorun dağılımı	7
Tablo 2. HBD Esansiyel tremor tanı kriterleri	8
Tablo 3. Washington Heights- Inwood Genetic Study Of Essential Tremor'' (WHIGET) tanı kriterleri	9
Tablo 4. "National Institutes of Health" (NIH) tanı kriterleri.....	9
Tablo 5. Esansiyel tremor tedavisi	10
Tablo 6. Demografik veriler	22
Tablo 7. Sempatik deri yanıtı sonuçları	22
Tablo 8. R-R interval varyasyon analizi sonuçları.....	23
Tablo 9. SF-36 skorlarının karşılaştırılması.....	23
Tablo 10. HADS skorlarının karşılaştırılması.....	23
Tablo 11. SDY ve RRIV ile HADS ve SF-36 skorları arasındaki korelasyon	24

ŞEKİLLER

Sayfa No:

Şekil 1. Bir hastaya ait SDY örneği.....	19
Şekil 2. Bir hastaya ait RRIV analizi örneği	20



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Esansiyel tremor (ET), postural ve/veya kinetik tremorla karakterize olan ve dünyada en sık görülen hareket bozukluğudur. Tüm yaş gruplarındaki prevalansı %0,9 iken 65 yaş üstünde bu değer %4,6 olarak gösterilmiştir. Yaş ve cinsiyetle ilişkili prevalansı 3-4/1000 iken yıllık insidansı 23.7/100.000'dir. ET'nin ana klinik tablosu istemli hareket sırasında ellerde ve kollarda ortaya çıkan, sıklıkla 8-12 Hz'lik kinetik ve postural tremor şeklindedir. Tremordan etkilenen diğer anatomik bölgeler sırasıyla baş, vokal kordlar, gövde, bacaklar ve yüz bölgeleridir (1).

ET tanısı halen tıbbi öykü ve nörolojik muayene ile konulur. Tanı için spesifik biyolojik bir marker, laboratuvar testi veya görüntüleme yöntemi yoktur.

ET'nin genetik kalıtımı sıklıkla tamamlanmamış penetrasyonun olduğu, otozomal dominant iletim şeklindedir. Ancak bazı ailelerde poligenik kalıtım da olabilmektedir. ET'li hastaların yaklaşık %50'sinde birinci derece akrabalarda etkilenen bir bireyin olduğu, ET'li birinciden akrabası olanların ise kontrollere göre 5 kat daha fazla sıklıkta ET tablosunun geliştiği bilinmektedir (2,3).

Bugüne kadar ET patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Araştırmacılar, ET tablosunun esas olarak beyin sapındaki nukleus ruber, inferior olivar nukleus ve serebellumdaki dentat nukleus arasındaki bir şebeke olan Guillain Mollaret üçgeninde yer alan santral anormal osilatör disfonksiyondan kaynaklanabileceğini iddia etmektedirler (4). Ayrıca ET'li hastaların normal kontrollere göre serebellumlarındaki fazla miktarda purkinje hücre kaybı varlığının gösterilmesi serebellumun ET patogenezindeki önemini desteklemektedir (5).

Uzun zamandır monosemptomatik bir hastalık olarak düşünülmekteyken, yakın zamanda yapılan araştırmalarda ET'nin serebellar semptomlar, kognitif defisit, davranışsal semptomlar ve farklı kişilik özellikleri gibi non-motor bulgular şeklinde klinik bulguları tanımlanmıştır. Bu nedenle ET'nin kompleks ve heterojen bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Patolojik çalışmalarda serebellumda ve beyin sapında nöronal kayıp ve dejenerasyonların saptanması ve Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda görülen olfaktör disfonksiyon, kognitif defisit gibi non-motor bulguların ET hastalarında da saptanması ve beyin

sapında Lewy cisimlerinin de görülmüş olması bu hastalığın da nörodejeneratif hastalık ailesinden olabileceğini düşündürmektedir (5,6).

ET tedavisi hastanın kliniğine göre medikal ve/veya cerrahi olarak planlanmaktadır.

Bu çalışmanın amacı ET'li hastalarda otonom disfonksiyonun olup olmadığını göstermektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

Tremor bir vücut bölümünün ritmik, istemsiz, ossilatuvar hareketidir. Agonist ve antagonist kasların alternan veya simultan olarak kasılması sonucu meydana gelir (7). Tremor en sık görülen hareket bozukluğudur (1,7). Etkilenen bireylerde değişik klinik prezentasyonlarla karşımıza çıkan heterojen bir hastalıktır. Temel klinik bulgusu; 4-12 Hz frekansında postüral ve/veya kinetik tremordur.

2.2. Tarihçe

Eski Mısır, Hindistan, İsrail ve Yunanistan'da tremorla ilgili yazılı kayıtlar bulunmuştur. Bergama'lı Galen'in (130-200) yazılarından ve daha sonra Sylvius de la Boe (1680), Van Swieten (1745) ve Sauvages'in (1768) yazılarından anlaşıldığına göre tremorla ilgilenen hekimler istirahat ve kinetik tremoru tanımlamışlardır. Ondokuzuncu yüzyılda, "esansiyel" terimi, ET gibi, tıbbi nedeni belirlenememiş ve ailesel yatkınlık gözlenen birçok hastalık için kullanılmıştır (8). İlk defa 1874 yılında Pietro Buresi tarafından "tremore semplice essenziale" şeklinde kullanılmıştır. Bundan 5 yıl sonra Edoardo Maragliano değerlendirdiği hastaları "tremore essenziale congenito" olarak tanımlamıştır. Anton Nagy geniş bir tremor ailesini incelemiş "essentieller tremor" terimini önermiştir. Raymond ise hastalığı "tremblent essential hereditarie" olarak isimlendirmiştir (9).

ET teriminin nörologlar arasında yaygın kullanılışı 20. yüzyılın ikinci yarısında olmuştur. Sonraki yıllarda ise sporadik olgular için ET, ailesel olanlar için herediter ya da ailesel ET terimleri kullanılmıştır.

2.3. İnsidans ve Prevelans

Tüm yaş gruplarındaki prevelansı %0,9 iken 65 yaş üstünde bu değer %4,6 olarak gösterilmiştir. Yaş ve cinsiyetle ilişkili prevelansı 3-4/1000 iken yıllık insidansı 23.7/100.000'dir (1).

Türkiye'den nüfus tabanlı bir çalışmada, ET prevalansı 40 yaş ve üstü bireylerde % 4.0 olarak bulunmuştur (10).

Birçok çalışmada hastalığın iki cins arasında eşit sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (11,12). Louis ve ark. nın 2010 yılında yaptıkları meta analizde erkek cins baskınlığı ortaya konmuştur (E:K=1.8:1) (1). Başlangıç yaşı değişkendir ancak 2. ve 6. dekatlarda olmak üzere başlangıç yaşı bimodal dağılım gösterir (13).

2.4. Etyoloji

Birçok nörodejeneratif hastalıkta olduğu gibi ET'de de en önemli risk faktörü yaştır. Çalışmalar, yaşın artması ile ET'nin insidans ve prevalansının arttığını göstermektedir (11, 14). Yaş dışında bir diğer faktör etnik kökendir. Hastalığın prevalansı Afrika kökenli Amerikalılarda yüksek bulunurken, İsrail'de kırsal bölgelerde yaşayan Araplarda düşük bulunmuştur (11,15). Bu durum hastalığın etyolojisinde olası genetik temellerin varlığını düşündürmektedir. Bunun yanında, kişilerin yaşadıkları bölgedeki çevresel etmenlerin de etkili olduğu düşünülmektedir. Afrika'da ET prevalansının düşük olmasına rağmen, Amerika'da yaşayan Afrikalı'larda prevalansın yüksek bulunması, kentleşme ve sanayileşmenin hastalık gelişimine etkisini açıklayabilir (15,16). Betakarbolin alkaloidleri ve kurşunun ET gelişmesine yol açtığını destekleyen çalışmalar vardır (17,18).

2.5. Genetik

Ailede tremor öyküsünün bulunması diğer bireyler için ET riskini 5 kat artırmaktadır (19). ET hastalarında yapılan soyağacı çalışmalarında otozomal dominant kalıtım paterninin olduğu gözlenmiştir. Hastalarda birden fazla gen ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim sonucu ET oluştuğu düşünülmektedir (20,21). Buna ek olarak, otozomal resesif ve X'e bağlı kalıtım olasılığı da göz ardı edilemez (2,22).

Günümüze kadar yapılmış iki adet çalışmada ikizlerde ET genetiği değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların ikisinde de genetik uyum oranı monozigotik ikizlerde dizigotik olanlara göre daha fazla bulunmuştur (23,24).

ET hastalarında genetik alleli belirlemek için çok sayıda olgu kontrol çalışması yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda kromozom 3q13'te bulunan

dopamin reseptör D3 (DRD3) geninde kontrol grubuna göre anlamlı derecede patoloji saptanmıştır. Benzer şekilde, 15q24.3 kromozomunda bulunan LINGO1 geninde mutasyon varlığında, ailesinde ET olanların hastalık riskinin arttığı görülmüştür (25).

2.6. Patogenez

Louis'in 2005-2007 yıllarında yapmış olduğu ET'li 33 olguyu içeren postmortem çalışmasında, ET'nin iki tipi tanımlanmıştır; olguların $\frac{3}{4}$ 'ünde serebellar dejeneratif değişikliklerle giden tip, $\frac{1}{4}$ 'ünde lokus seruleus düzeyinde Lewy cisimciği bulunan serebellumun korunduğu tip.

ET olgularında, PH'nin aksine substantia nigra patolojik değişikliklere rastlanmamıştır (26).

Serebellar dejeneratif değişikliklerle giden tipinde, Bergmann glial hücrelerinde ve torpedo hücre sayısında artma ile orta derecede (yaklaşık %40 oranında) purkinje hücre kaybı gözlenmiştir. Bergmann astrositleri, yaralanmaya karşı nonspesifik patolojik cevap olarak meydana gelirler. Torpedolar, purkinje hücre aksonunun proksimal segmentinin fusiform şişliğidir. Dezoryante olan çok sayıda nörofilament içerir. Torpedolar muhtemelen purkinje hücrelerinin dejenerasyonu ve ardından rejenerasyonu sonucu oluşmaktadır (5).

Lokus seruleus (LS) santral sinir sisteminde norepinefrinin kaynağıdır. LS'nin ana efferent bağlantıları purkinje hücrelerine doğrudur. Noradrenerjik LS-serebellar bağlantılar, purkinje hücrelerinin normal inhibitör fonksiyonu için önemlidir (27). LS-serebellum bağlantıları, tırmanıcı lif afferent inputlarına karşı purkinje hücre cevaplarını düzenler (28). LS'daki lezyon inhibitör purkinje hücrelerine giden uyarının azalmasına yol açar. Bu da, purkinje hücreleri aracılığıyla çıkan inhibitör gama aminobütirik asitte (GABA) azalmaya neden olur (5). Bu nedenle ET tedavisinde kullanılan birçok ilacın dayanak noktası, merkezi sinir sistemindeki GABA'eriik durumu iyileştirmeye yöneliktir (29).

Bazı ET hastalarında beyin sapında LS patolojisi görülmüştür. Bilindiği gibi ET hastalarının bir kısmında zamanla parkinsonizm ya da PH gelişebilmektedir (30). Bu hastaların beyin sapı Lewy patolojisi olan hastalar olup olmadıkları henüz

bilinmemektedir. Eğer bu ilişki kanıtlanabilirse ET'nin nörodejeneratif bir hastalık olduğu görüşü netlik kazanacaktır.

Görüntüleme çalışmalarında, inferior olivar nukleus, nukleus ruber ve dentat nukleus ortasında yerleşen Guillan Mollaret üçgenindeki anormalliğe işaret eden veriler mevcut olup, tremorun inferior oliva'den köken aldığı ve olivoserebellar ađ ile yayılan intrensik osilasyonlardan kaynaklandığı öne sürülmüştür (4).

ET'li hastalarda, yapılan PET çalışmalarında kontrollerle karşılaştırıldığında, striatumda fluorodopa tutulumu kontrollerin %10-13 altında bulunmuştur (31). Bu ET'de dopaminerjik sistemin de rol oynadığını düşündürmektedir.

MR spektroskopisi çalışmalarında, bilateral serebellumda N-asetil-L-aspartat/kreatinin oranı ve N-asetil-L-aspartat/kolin oranı kontrollerle karşılaştırıldığında, ET hastalarında düşük olarak bulunmuştur. Nöron hasarı veya hücre ölümünde N/asetilaspartat/total kreatin oranının azaldığı bilinmektedir (32).

2.7. Klinik

Hastaların muayenesinde, ilk olarak tremor olup olmadığı gözlenmelidir. İstirahat tremoru için hastalar tümüyle desteklenmiş halde otururken, yatarken ve yürürken değerlendirilmelidir. Postüral tremor için her iki kol öne doğru uzanmış halde, omuzlar abduksiyonda, dirsekler fleksiyonda ve işaret parmaklar yüz hizasında karşı karşıya getirilerek muayene yapılır. Kinetik tremor muayenesi için yarısına kadar su doldurulmuş bir bardaktan hastanın diğer elindeki boş bardağa su boşaltması ve bu işlemi birkaç kez tekrarlaması istenir. Hastaya parmak burun testi, el yazısı yazdırılması, düz çizgi çizdirilmesi ve spiral çizmesi de her iki eli için yapılır (33).

Baş tremoru için dik oturur pozisyonda baş hareketleri izlenir. Tremor varlığında onaylama (evet-evet) şeklinde, yukarı-aşağı ya da reddetme (hayır-hayır) şeklinde sağa-sola salınımlar gözlenir. Ses tremoru için konuşmanın dikkatli dinlenmesi gereklidir.

Alt ekstremitte tremoru için uzanır halde öne doğru uzatılan bacaklarda postural tremor, diz-topuk testi ile kinetik tremor değerlendirmesi yapılır (33).

ET genellikle her iki kolda bulunur ancak hafif asimetri vardır (34). Yaşla birlikte tremor frekansı azalırken, amplitüdde artış görülür (35.). Tremor en sık

ellerde-kollarda görülür. Vücudun diğer bölgeleri de değişen oranlarda etkilenir (Tablo 1).

Tablo 1. Esansiyel tremorun dağılımı

Vücut Bölümü	Dağılım%
Eller	%89,7
Baş	%40,8
Ses	%17,4
Bacak	%13,7
Çene	%7,1
Yüz	%2,9
Gövde	%1,7
Dil	%1,4

ET'nin diğer karakteristik özelliği zamanla tremorun yayılmasıdır. Baş tremoru tipik olarak kol tremoru başladıktan birkaç yıl sonra gelişir ve baştan kola doğru tremor ilerlemesi olağandışıdır (36).

2.8. Non-motor Semptomlar

Uzun zamandır monosemptomatik bir hastalık olarak düşünülmekteyken, yakın zamanda yapılan araştırmalarda ET'nin serebellar semptomlar, koku alma bozukluğu, işitme kaybı, kognitif defisit, davranışsal semptomlar, uyku bozuklukları ve farklı kişilik özellikleri gibi non-motor bulgular şeklinde klinik bulguları tanımlanmıştır. Bu nedenle ET'nin kompleks ve heterojen bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Patolojik çalışmalarda serebellumda ve beyin sapında nöronal kayıp ve dejenerasyonların saptanması ve Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda görülen olfaktör disfonksiyon, kognitif defisit gibi non-motor bulguların ET hastalarında da saptanması ve beyin sapında Lewy cisimlerinin de görülmüş olması bu hastalığın da nörodejeneratif hastalık ailesinden olabileceğini düşündürmektedir (6,37).

2.9. Tanı

ET tanısı hala yalnızca klinik muayene ve nörolojik öyküye dayanmaktadır; özgün bir biyolojik belirteç ya da tanı testi yoktur. ET için birçok klinik tanı kriteri önerilmiştir. Bunlardan Hareket Bozukluğu Derneği (HBD) tarafından önerilen ET tanı kriterleri en yaygın kullanılanıdır (38) (Tablo 2). Ancak epidemiyolojik çalışmalarda ve artmış fizyolojik tremor ile ET arasındaki farkın kritik olduğu durumlarda Washington Heights- Inwood Genetic Study of essential tremor ”(WHIGET) tanı kriterleri özellikle kullanışlıdır (39) (Tablo 3). Bunun dışında HBD tanı kriterleri ile oldukça benzerlik gösteren National Institutes of Health ”(NIH) tanı kriterleri mevcuttur (40) (Tablo 4).

Tablo 2. HBD Esansiyel tremor tanı kriterleri

<p>A. Kesin ET</p> <ol style="list-style-type: none">1. Dahil etme kriterleri<ol style="list-style-type: none">i. Eller veya önkollarda kinetik tremor olsun veya olmasın bilateral postural tremor; belirgin, sürekli ve uzun sürelidir (>5 yıl)ii. Üst ekstremiteler dışında diğer vücut bölgelerinde tremor bulunabilir, tremor asimetrik olabilir, amplitüdü dalgalanabilir ve tremor özür lülük oluşturabilir ya da oluşturmayabilir2. Dışlama kriterleri<ol style="list-style-type: none">i. Froment belirtisi (karşı ekstremitenin istemli hareketi esnasında etkilenen uzvun pasif hareketlerinde “dişli çark” fenomeni) dışında nörolojik belirtilerii. Artmış fizyolojik tremor nedenleriiii. Halen veya öncesinde tremorojenik ilaçlar kullanımıiv. Santral ve periferik sinir sistemine doğrudan ya da dolaylı travmav. Psikojenik tremora ait öykü ya da klinik kanıtvi. Ani başlangıç ya da basamaklı kötüleşme öyküsü
<p>B. Çok olası ET</p> <ol style="list-style-type: none">1. Dahil etme kriterleri: kesin ET için geçerli olanları aynı, ancak tremor eller dışında diğer vücut bölgelerine sınırlı olabilir2. Dışlama kriterleri<ol style="list-style-type: none">i. Primer ortostatik tremor: izole, yüksek frekanslı (14-18 Hz), ayakta durma veya bacak kaslarının istemli kasılmasıyla bilateral senkron bacak tremoruii. İzole ses, dil veya çene tremorlarıiii. Pozisyon ve işe özgü tremorlar
<p>C. Olası ET</p> <ol style="list-style-type: none">1. Dahil etme kriterleri<ol style="list-style-type: none">i. Tip 1. Kesin veya çok olası ET kriterlerini karşılar ama diğer bilinen nörolojik hastalık vardır1. Parkinsonizm, distoni, miyoklonus, periferik nöropati veya huzursuz bacaklar sendromu2. Bilinen bir nörolojik hastalık tanısı koymak için yeterli olmayan belirsiz, hafif ekstrapiramidal belirtiler gibi diğer nörolojik belirtilerii. Tip 2. ET ile ilişkisi belirsiz monosemptomatik ve izole tremorlar. Mesleki tremorlar gibi pozisyon ve işe özgü tremorlar; primer ortostatik tremor; izole ses, çene, dil ve bacak tremoru; tek taraflı postural el tremoru2. Dışlama kriterleri; başlangıç veya basamaklı kötüleşme anamnezi

Tablo 3. Washington Heights- Inwood Genetic Study Of Essential Tremor''
(WHIGET) tanı kriterleri

1. Muayenede en az bir kolda +2 şiddetinde postural tremor bulunmalı (baş tremoruda bulunabilir ancak tanı için yeterli değildir).
2. Muayenede en az dört manevrada +2 şiddetinde kinetik tremor bulunmalı veya bir manevrada +2 ve ikincide +3 şiddetinde kinetik tremor bulunmalı (manevralar: bardaktan bardağa su aktarma, bardaktan kaşıkla su içme, bardaktan su içme, parmak burun manevrası ve spiral çizimi).
3. Eğer muayenede baskın elde tremor varsa en az bir günlük yaşam aktivitesini (yemek yeme, içme, yazma veya elleri kullanma) etkilemeli. (muayenede baskın elde tremor yoksa bu madde geçersizdir).
4. İlaçlar, hipertroidizm, alkol, distoni olası etiyojik faktörler olamamalı.
5. Semptomlar psikojen olmamalı.

Tablo 4. "National Institutes of Health" (NIH) tanı kriterleri

1. Kesin a. Amplitüt ölçümünde bir kolda en az +2 ve diğer kolda en az +1 şiddetinde bilateral kol tremoru veya b. Baskın olarak kranyal-servikal +2 amplitütlü en az bir kolda +1 tremor. Baş tremoru yön baskınlığı ve servikal kaslarda asimetri olmaksızın ritmiktir. c. Tremorun sekonder nedenleri dışlanmalıdır. (eşlik eden distoni kabul edilir, fakat eşlik eden parkinson hastalığı kabul edilmez)
2. Çok olası a. Bilateral +1 kol tremoru veya b. +2 amplitütlü izole kranyal-servikal tremor veya c. ET ile uyumlu öykü d. Tremorun sekonder nedenleri dışlanmalıdır (eşlik eden distoni kabul edilir; eğer öncesinde var olan ET için öykü varsa eşlik eden PH'ye izin verilir).
3. Olası a. İzole +1 kranyal-servikal tremor b. İş/pozisyona özgü el/kol tremoru c. Tek taraflı kol tremoru d. Ortostatik tremor

2.10. Ayırıcı Tanı

Olası ET'li hastalar için yaklaşım, öykü alınması, fiziksel muayene ve bazı durumlarda seçilmiş laboratuvar testlerini içerir. Öykü alma sırasında, başlangıç yaş bilgisi, tremor lokalizasyonu ve zamanla tremor gelişimi, aile öyküsü bilgileri sorulmalıdır. Kafein, sigara ve çeşitli ilaçlar (lityum, prednizon, sodyum valproat,

astım inhalerleri) aşırı fizyolojik tremoru şiddetlendirebilir ve ET'ye benzeyebilir. Dolayısıyla, mevcut tüm ilaçlar, kafein alımının yanı sıra sigara alışkanlıkları önemlidir.

ET olabileceğinden şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde son adım laboratuvar incelemeleridir. Hipertiroidi belirtileri ya da semptomları varsa tiroidfonsiyon testleri yapılmalıdır. Kırk yaş altı kinetik tremorlu hastalarda, Wilson hastalığı ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (33).

2.11. Tedavi

ET tedavisinde kullanılan ilaçlar başka hastalıklar için geliştirilen ve rastlantısal tremoru azalttığı görülen ilaçlardır (Nahab FB, Peckham E, Hallett M. Essential tremor, deceptively simple. Pract Neurol. 2007 Aug;7(4):222-33). Tedavi hastanın işlevselliği etkilendiği zaman gereklidir. Tedavi seçenekleri, farmakolojik tedavi ve bu tedaviden yeterince fayda görmeyen hastalar için cerrahi girişimden oluşur (41). ET tedavisinde kullanılan ilaçlar etkinlik, kanıt düzeyine göre tabloda gösterilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Esansiyel tremor tedavisi

ilaç	Kanıt	Doz	Etki gücü	Yan etki
Propranolol	A	40-320mg	%50	Bradikardi
Primidon	A	12,5-25 mg	%50	Ataksi, vertigo
Atenolol	B	25-150 mg	%25-37	
Sotolol	B	80-160 mg	%28	
Nadolol	C	20-240 mg	%60	
Alprazolam	B	0.25-2,75 mg	%25-34	Sedasyon
Klonazepam	C	0,25-2,5 mg	%26-71	Sedasyon
Topiramamat	B	25-200 mg	%22-37	Kilo kaybı, parestezi
Gabapentin	B	300-1800 mg	%33-77	Sersemlik
Pregabalin (84)	B	25-600 mg	?	
Klozapin (85)	C	12,5 mg	?	Sedasyon, agranülositoz
Nimodipin(86)	C	10 mg/kg	?	Hipotansiyon, baş ağrısı

ET çoğunlukla cerrahi tedavi gerekecek kadar şiddetli değildir. Yeti yitimine yol açan ve ilaç tedavisi ile yeterince baskılanamayan tremoru olan hastalarda cerrahi alternatif olabilir. Talamusun nükleus ventrointermediusunda (VIM) derin beyin stimülasyonu (DBS) ve VIM talamotomisinin üst ekstremitte tremorunda son derece etkili ve güvenilir olduğunu ileri sürülmüştür (42).

2.12. Otonom Sinir Sistemi

Otonom Sinir Sistemi (OSS) kan basıncı, vücut ısısı, terleme, idrar çıkarma, sindirim sistemi düzenlenmesi, salgı bezleri, genitoüriner sistem, dolaşım sistemi gibi istemsiz, bilinç dışı çalışan faaliyetleri yönetir. OSS; merkezi sinir sisteminden çıkış yerine, periferik ganglionların dağılımına, iç organlar üzerine olan fizyolojik etkileri arasındaki farklılara ve farmakolojik ajanlara verdikleri yanıtlara göre sempatik (torakolomber) ve parasempatik (kraniosakral) olmak üzere iki ayrı bölüme ayrılır (43). Bu iki ayrı yapının etkileri çoğu kez birbirine zıttır. Her iki bölümde de genel visseral afferent ve visseral efferent lifler vardır. Bir de bunlarla bağlantılı olarak enterik sinir sistemi bulunur ve gastrointestinal sisteme ait organların duvarlarında yer alır (44).

Otonomik aktivitenin santral kontrolünde yer alan yapılar frontal korteks, limbik sistem (hipokampus, amigdala ve olfaktor korteks) beyin sapı ve hipotalamustur. Frontal korteks mesane ve barsak fonksiyonlarının istemli kontrolünde rol oynarken limbik sistem duygusal ve dürtüsel davranışlardan sorumludur. Hipotalamus ise duygusal davranışlar, beden ısısı, beslenme ve salgı fonksiyonlarından sorumludur (45).

2.12.1. Otonom Sinir Sisteminin Klinik Değerlendirmesi

Otonomik fonksiyon bozukluğu yönünden araştırılacak olan hasta öykü ve fizik muayene ile ayrıntılı olarak değerlendirilmeli ve öykü alınırken ortostatik baş dönmelerinin varlığı, derecesi, tetikleyici nedenler, eşlik eden belirtiler (çarpıntı, bulantı, anksiyete hali, solukluk), cilt renk değişiklikleri ve soğukluk, terleme bozuklukları, ağız kuruluğu, göz kuruluğu, gastroparezi bulguları (anoreksi, şişkinlik hissi, bulantı), nokturnal diare, inatçı konstipasyon, mesane disfonksiyonu (sık idrar yapma, mesanenin tam boşalmaması, idrarı başlatmakta zorluk), cinsel işlev

bozukluğu (libido kaybı, ereksiyon ve ejakulasyon bozukluğu), pupillomotor bozukluk (pupilin karanlığa uyumunun bozulması) yönünden detaylı sorgulanmalıdır. Fizik muayenede kan basıncı, kalp hızı, terleme, alopesi ve hipertrikoz gibi trofik değişiklikler, pupil çapının ışığa ve akomodasyona yanıtı gibi uyarıcı bulgulara dikkat edilmelidir (46).

2.12.2. Otonomik Fonksiyon Bozukluğu Araştırma Yöntemleri

İnsanda OSS periferik aktivitesini direkt olarak ölçmek çok zordur. Bu konuda geliştirilen tek teknik mikronörografidir. Bu teknik insanda post-ganglioner sempatik sinir liflerinden kayıtlama yapabilen çok özel bir testtir. Rutin araştırmalarda bugünkü durumu ile kullanılması olası değildir. Bunun dışında OSS için kullanılan diğer testler hedef organlardan yazdırım yapmaya yöneliktir. Bunlar da ya nörofizyolojik yöntemler şeklinde olabilir, ya da farmakolojik testler şeklinde uygulanabilirler (47). Bazıları özellikle sempatik işlev anormalliklerine, diğerleri parasempatik veya baroreseptör fonksiyonlarına duyarlı olduklarından testlerin kombinasyonu gereklidir.

OSS'nin değerlendirilmesinde kullanılan testlerin ideal olabilmeleri için OSS ile fizyolojik ve klinik olarak ilişkili olmaları, sensitif, spesifik, kolay uygulanabilir, invaziv olmayan ve kolay standardize edilebilmeleri gerekir. İdeal bir otonomik test uygulamak için hasta rahat ve sakin olmalı; en az bir gündür ilaç kullanımı, kafein, alkol, sigara, ağır egzersiz gibi test sonuçlarını etkileyebilecek faktörlerden kaçınılmalıdır. Ortam ısı 22-23°C düzeyinde vücut sıcaklığı ise 34°C üzerinde olmalıdır. (48).

Sempatik Deri Yanıtı (SDY): Nörolojik hastalıkların anlaşılmasında, elektrofizyolojik tekniklerde yakın zamanlarda önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Farklı uyarılarla elde edilen elektrodermal aktivite, 19. yüzyılın sonlarından beri bilinmektedir.

Cildin elektriksel olarak aktif olduğu uzun yıllardır bilinmesine karşın SDY ile ciltteki ter bezlerinin ilişkisi ilk kez 1890'da Tarchanoff tarafından belirlenmiş; Vergaut 1904'de SDY'nin temelini oluşturan psikogalvanik refleks fenomenini tanımlanmıştır. SDY'nin klinik nörolojide kullanılması ise daha yenidir. Elektodermal aktivite için bugüne kadar pek çok terminoloji kullanılmıştır. İlk olarak

galvanik deri yanıtı veya psikogalvanik refleksi olarak adlandırılmıştır. 1970 ve 1980'lere gelindiğinde bu yanıt endosomatik (elektriksel olarak kayıt edilen deri potansiyelleri) ya da eksosomatik (eksternal olarak uygulanan elektrik akımına deri direncinde değişiklik olarak kayıt edilen potansiyeller) olarak isimlendirilmiştir. Klinik nörofizyoloji literatüründe yanıt, periferik otonomik yüzey potansiyelleri (PASP) ya da daha yaygın olarak sempatik deri yanıtı olarak bilinmektedir. Shahani, 1984'te ilk kez sempatik deri yanıtı adını kullanmıştır.

SDY; bir iç veya dış uyarana ile uyarma sonrası ciltte meydana gelen elektriksel potansiyel değişimini ifade eder. Yani aslında sudomotor aktiviteyi yansıtan polisınaptik bir reflektir. Çok değişik yollarla uyarılabilen bu refleksi efferent yol olarak pre ve post ganglionik sempatik sudomotor lifleri kullanır ve son organ olan ter bezlerine ulaşır. SDY'da üst beyin sapı retiküler ağı, hipotalamus arka bölümleri ve omurilikle koordineli olarak çalışır.

SDY kayıtları klasik incelemelerde terbezi açısından zengin cilt direncinin en düşük olduğu avuç içleri ve ayak tabanlarından alınır. En sık kullanılan uyarım yöntemi kol veya bacağın mikst sinirlerinin elektriksel olarak uyarılmasıdır. Uyarımın hastanın kabul edebileceği en az şiddette olması ve habitüasyonu önlemek için düzensiz aralıklarla verilmesi gerekir. 0.2-0.5 ms süreli 10-30 mA şiddetinde uyarım genellikle yeterli olmaktadır. SDY kayıtlamasında dalga formu genellikle bifazik, trifazik ve nadiren monofaziktir. Latansı kayıt yerinden etkilenir. Örneğin avuç içinden yapılan bir kayıtta SDY latansı 1,3-1,5 saniye arasında değişirken; ayakta alınan latanslar 1,9-2,5 saniye arasındadır. Amplitüd ise oldukça değişkendir (43).

R-R interval değişkenliği (RRIV): Son yıllarda, OSS ile kardiyovasküler mortalite arasında önemli bir ilişki saptanması sonucunda otonom aktivitenin kantitatif belirleyicileri geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu belirleyicilerinden en önemlisi kalp hızı değişkenliğidir. RRIV'nin önemi ilk olarak 1960'lı yıllarda fark edilmiş olup hem klinik hem de araştırma amaçlı olarak kullanılmaya başlanmıştır. RRIV terimi; hem ardısıra kalp atımları arasındaki R-R aralık değişkenliğini hem de anlık kalp hızındaki değişimi tarif etmek için kullanılır. Kalp hızı ve ritmi, OSS'nin etkisi altındadır.

Vagal sinir fonksiyonları, insanlarda doğrudan ölçülememektedir. Bu nedenle RRIV değerlendirilmesi kardiyak vagal fonksiyonların en yaygın olarak kullanılan dolaylı ölçme yöntemidir. Parasempatik sistem etkisiyle kalp hızı azalırken, sempatik sistem hakimiyeti kalp hızını artırıcı etki göstermektedir. Sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi veren RRIV, kardiyak otonomik tonusun bir ölçüsüdür (49).

Sağlıklı bir kalpte atımlar, saat gibi düzenli değildir. Fiziksel veya mental stres, postür, solunum hızı ve derinliği veya metabolik nedenlere bağlı olarak kalp hızında otonomik tonusla ilişkili değişiklikler olmaktadır. Normal sinüs ritmine sahip sağlıklı kişilerde RRIV'nin sürekli olarak değişmesi fizyolojik bir olaydır. Bu değişkenliğin oluşması; parasempatik yavaşlatıcı etkiler, sempatik innervasyonun hızlandırıcı etkileri, humoral mekanizmalar ve kardiyak pacemaker dokusunun intrinsek ritmisitesi gibi 4 farklı sistemin etkilerinin dengede tutulmasını yansıtmaktadır. RRIV basit, noninvaziv ve parasempatik aktiviteyi değerlendirmede kullanılan en güvenilir testtir. Yaş, solunum hızı ve derinliği, hipoksi, hastanın pozisyonu, sempatik aktivitenin etkisi, salisilat veya diğer ilaçların kullanımı bu testin sonucunu etkileyen en önemli faktörlerdir (50).

Respirasyona bağlı kalp hızı değişkenliği, sinüs aritmisi olarak bilinir. Derin solunumda RRIV, inspirasyon sırasında uzayarak, ekspirasyon sırasında kısalarak sinusoidal biçimde değişir. Sinüs aritmisi; yaş, hiperventilasyon, hipokapni, heyecan, kardiyak bozukluk, pulmoner hastalık, merkezi sinir sistemi depresyonunda azalır hatta vagus sinirinin kesilmesi yada dondurulması ile sağlanan parasempatik blokaj ile tamamen ortadan kaldırılabilir. Farklı solunum sıklıklarında yapılan çalışmaların sonucunda, dakikada 6 kez derin solunum yaptırıldığında ortaya çıkan RRIV'nin kalbin otonomik işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılabileceği ortaya konulmuştur. Bu değişkenliğin nöronal kontrolü, parasempatik refleks ile sağlanmaktadır. Bütün yaş gruplarında derin solunum ile RRIV artar iken yaş ilerledikçe bu değişkenlik azalmaktadır.

Genel olarak istirahat ve derin solunumla azalmış RRIV, parasempatik vagal fonksiyonların deprese olduğunu göstermektedir. Ayağa kalkarken ve ayakta duruş sırasında, kalp ritminde çeşitli değişiklikler gözlenmektedir. Ayağa kalkma durumunda 600-900 ml kan santral sirkülasyondan kapasitans damarlara doğru hızla yer değiştirmektedir. Kapiller hidrostatik basıncın artmasına bağlı olarak kapiller sıvı

progresif olarak ekstravasküler boşluğa geçmektedir. Böylece plazma hacmi %10 azalır. Bu durum; venöz dönüş, kardiyak çıkış ve kan basıncında düşmeye neden olmaktadır. Sonuç olarak vagal çekilme ve sempatik aktivasyona bağlı olarak kalp hızı artmaktadır.

Normal bireylerde, ayağa kalkmanın başlangıcından itibaren 15. kalp vuruşunda kalp ritmi en çok iken, göreceli bradikardi 30. vuruş civarında ortaya çıkmaktadır. Net etki, kalp hızında artma ve kan basıncının ayağa kalkma öncesi değerlere yakın düzeyde tutulmasıdır. Burada da yine parasempatik etkiler egemen iken sempatik aktivitenin etkisinin oldukça az olduğu görülmektedir.

Valsalva manevrası, sempatik adrenerjik kardiyovasküler fonksiyon bütünlüğünü test etmek için kullanılır. Hasta sırt üstü ya da baş 30 derece kalkmış pozisyonda yatar iken bir sifingomanometreye bağlı bir ağızlıktan 40 mmHg rezistansa karşı 15-20 saniye üfleme yapar. Manevra esnasında intratorasik ve intraabdominal basınç artışıyla hemodinamik ve kardiyak fonksiyonlar değişmektedir. Kardiyovasküler yanıt 4 fazda ortaya çıkar. 1.faz ekspirasyonun başlangıç evresidir, geçici olarak kan basıncı yükselirken kalp hızı yavaşlar. 2. faz manevranın ekspirasyon fazıdır, bu evrede aşama aşama kan basıncının normal değerlere düşmesine kalp atım hızında artış eşlik eder. 3. faz ise ekspirasyonun sonlandığı zamana denk gelir ve bu evrede kan basıncı ani şekilde düşerken kalp atım hızı artmaya devam eder. Manevranın son fazında ise zorlu inspirasyonla birlikte kan basıncı istirahattaki değerlerin üstüne çıkarken bradikardi gelişir. Faz 1 ve 3 mekanik refleks etkilerle oluşurken faz 2 ve 4 sempatik, vagal sistemlerin ve baroreseptör mekanizmalarının etkileşimi ile ortaya çıkar.

Tilt table testinde ise oluşan hemodinamik yanıtın değerlendirilmesinde, 60 derecelik pasif 'tilt'i takiben 5 dakika boyunca kan basıncı ve kalp hızı ölçülür. Ayağa kalkmaya bağlı kan basıncının düşmesine verilen yanıt kalp hızı artışıdaki yetersizlik, vagal sinir fonksiyon bozukluğunun en basit hasta başı göstergesidir. İlaveten nabız, kalkış pozisyonun başlangıçta verilen artıştan sonra yaklaşık 15. atım yavaşlayarak 30. atım civarında stabil hale ulaşır. EKG'deki 30. ve 15. atımlar göz önüne alınarak R-R aralığı oranı (30/15oranı), sinus nodunun vagal inhibisyonunu ölçmede duyarlı bir yöntemdir. Bu oranın yaşlı olmayan yetişkinlerde 1.05'ten az

olması genellikle anormal karsılanıp, vagal tonus azlığını gösterir. Cevaplar otonomik kardiyovasküler reflekslerin bütünlüğünü göstermektedir.

Soğuk pressör testinde, hastanın eli +4 derecedeki suya 60 sn süre ile daldırılmakta ve kan basıncının yükseldiği gözlenmektedir. Eski bir test olup, normal kişilerin bazılarında da kan basıncı yükselmediğinden sensitivitesi düşük bir test olarak kabul edilmektedir.

İzometrik egzersiz testinde ise hasta el dinamometresini maksimal gücünün % 30'u düzeyinde 4 dakika boyunca sıkılmaktadır. Kan basıncının ve kalp hızının artması beklenmektedir.

Bugüne kadar RRIV ilk olarak sürekli EKG kayıtları alınarak yapılan zaman tabanlı yöntemler ve kalp hızındaki dalgalanmaların incelendiği spektral analizler olmak üzere pek çok metod kullanılarak ortaya konulmuştur. Shahani tarafından Persson ve Solders'tan modifiye edilen yöntem ise standart EMG cihazı ile çabuk ve kolaylıkla yapılabilmektedir (43).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Gönüllü Popülasyonu

Bu çalışmaya 31 ET hastası ve 26 sağlıklı gönüllü alındı. Gönüllülerin yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, hastaların hastalık süresi kaydedildi. Tüm gönüllülerde otonom sinir sistemini değerlendirmeye yönelik Elektromiyografi (EMG)'de sempatik SDY ve RRIV çalışıldı. Ayrıca gönüllülere Hastane Anksiyete Depresyon Skalası (HADS) ve kısa form (36) (SF-36) ölçeği uygulandı. Çalışma lokal etik komite tarafından onaylandı.

Çalışmadan dışlama kriterleri;

- SSS'nin vasküler, dejeneratif, inflamatuvar veya travmatik hastalığı olanlar;
- Diabetes mellitus, tiroid bozuklukları, üremi, diğer metabolik sistem bozukluğu olanlar;
- Malignite, radikülopati, mononöropati, pleksopati ve polinöropati olanlar;
- Otonom testleri etkileyen ilaçlardan anjiyotensin konverting enzim inhibitörü, trisiklik antidepresan, α 1 agonist, antagonist, kalsiyum kanal blokeri, antiparkinson, antipsikotik, diüretik ilaçları kullananlar;
- Kardiyak ritm bozukluğu, iskemik kalp hastalığı olanlar;
- Tetkiki tolere edemeyecek olanlar;
- El ve ayaklarda kayıtlamayı etkileyebilecek deri lezyonu mevcut olan hastalar olarak belirlendi.

Gönüllüleri hepsinin ayrıntılı anamnezleri alınıp; fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Beta bloker kullanan hastaların ilaçları, tetkiki etkilememesi için 3 gün önce kesildi.

3.2. Elektrofizyolojik İnceleme

EMG incelemeleri, Medelec Carefusion Synergy isimli EMG cihazı ile disk elektrodları kullanılarak yapıldı. Kayıtların yapıldığı oda ısısı 23-26 °C arasında tutuldu. Deri ısısı 31°C'nin üzerinde iken incelemeler yapıldı. Kaydı etkileyebilecek herhangi bir dış uyarının olmamasına, teste alınan tüm gönüllülerin testten önceki 2 saat içinde SSS aktivasyonuna neden olabilecek sigara, çay, kahve gibi maddeleri

tüketmemesi ve egzersiz yapmamasına dikkat edildi. İncelemeye katılan tüm gönüllüler, test sırasında gözlerini açık tutmaları, derin solumamaları, konuşmamaları, öksürmemeleri, hareket etmemeleri, gülmemeleri, ellerini rahat pozisyonda bırakmaları konusunda bilgilendirildi.

3.2.1. Sempatik Deri Yanıtı

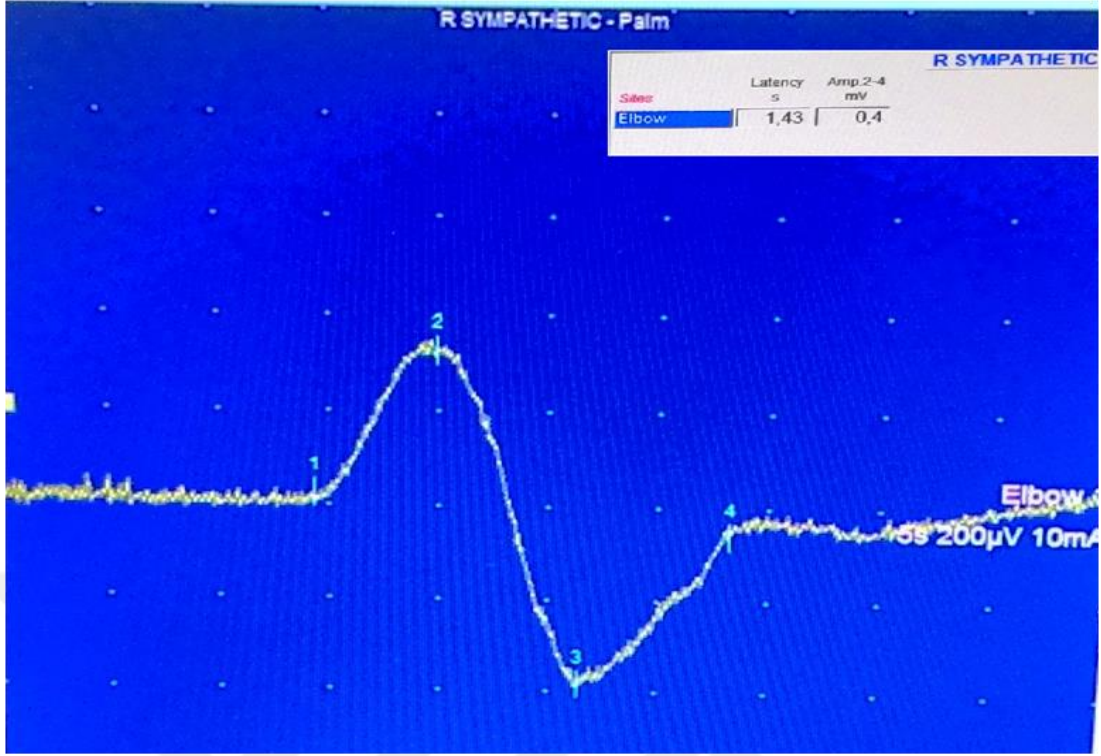
Tüm gönüllülerin SDY'leri sağ elden kayıtları. SDY; hasta yatar pozisyonda iken, cilt alkol ile temizlendikten sonra avuç içine konan aktif, el sırtına konan referans elektrodlarla kaydedildi. Kayıt sırasında cihazın filtre ayarı 0,5 Hz- 1 kHz, sensitivitesi 500 uV, süpürme aralığı 0,1 sn olarak ayarlandı. Stimulasyon, kayıt alınan yerin karşı tarafındaki sol median sinirden verildi. Habitüasyondan kaçınmak için stimulasyon en az 45 sn aralıklarla düzensiz şekilde uygulandı. Ağrı eşiği tespit edildikten sonra 7 katı elektrik stimülasyonu uygulandı.

Amplitüdü 50 µV üzerinde ve en az iki ardışık uyarıyla benzer latansları ve morfolojisi olan yanıt var ise SDY'leri “var” kabul edildi. SDY latansı olarak stimulus artefaktının başlangıcından ilk defleksiyonun (genelde negatif) başlangıcına kadar olan süre, amplitüd ise negatif defleksiyon ile pozitif defleksiyonun tepe noktaları arası (peak to peak) olarak alındı (Şekil 1).

SDY 10 denemeden sonra tüm ekstremitelerden elde edilememesi durumunda SDY ‘yok’ olarak kabul edildi.

Hasta grubunda elde edilen amplitüdü kontrol grubundan elde edilen ortalama amplitüd değerlerinin iki standart deviasyonundan daha düşük olduğu zaman patolojik olarak kabul edildi.

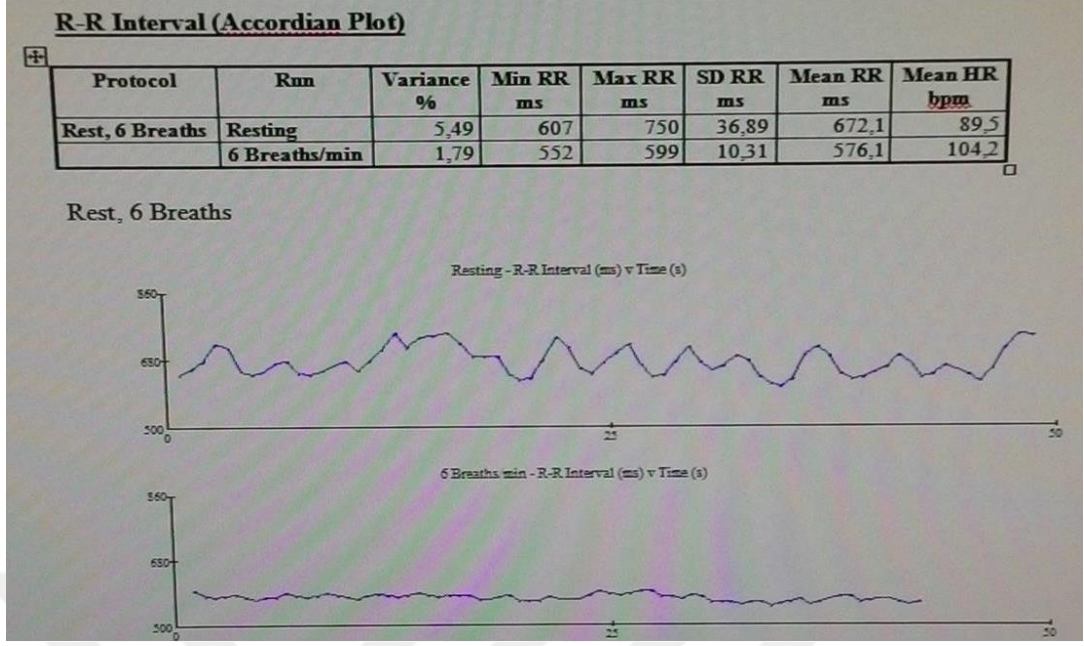
Hasta grubunda elde edilen latanslar kontrol grubundan elde edilen ortalama latans değerlerinin iki standart deviasyonundan daha yüksek olduğu zaman patolojik olarak kabul edildi (51,52).



Şekil 1. Bir hastaya ait SDY örneği

3.2.2. R-R İnterval Varyasyon Analizi

İstirahatte ve derin solunum esnasında değerlendirildi. Aktif ve referans kayıt elektrotları göğüs üzerine ve toprak elektrot, bir kol üzerine yerleştirildi. Süpürme hızı 0.2-1 sn, sensitivite 200 mikrovolt, frekans bandı 20-100 Hz olarak ayarlandı. Tetik modu kullanarak ekranda iki QRS kompleksi gözlenecek şekilde süpürme hızı ve tetik duyarlılığı düzenlendi ve ilk QRS kompleksi tetik potansiyel olarak belirlendi. İkinci QRS kompleksinin ilk komplekse göre zamansal değişim ortalaması RR IV olarak kabul edildi. Yirmi trase kayıt edilerek üst üste getirildi. Yirmi traseden oluşan beş grup istirahat sırasında ve iki grupta derin solunum sırasında kaydedildi. RRIV $(R-R_{max} - RR_{min}) \times 100 / R-R_{mean}$ formülü kullanılarak ortalama R-R interval değerinin yüzdesi olarak hesaplandı (51,52).



Şekil 2. Bir hastaya ait RRIV analizi örneği

3.3. Hastane Anksiyete Depresyon Skalası

HADS; hastada anksiyete ve depresyon yönünden riski belirlemek, düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla kullanılmaktadır. Anksiyete ve depresyonu ayrı değerlendiren iki alt ölçeği vardır. Ölçeğin Türkçe formunun kesme puanları anksiyete alt ölçeği için 10, depresyon alt ölçeği için yedi olarak saptanmıştır (53).

3.4. Kısa form (36)

SF-36 tıbbi alanda yaygın kullanılan yaşam kalitesi ölçeği olup fiziksel ve mental yönden sağlığı değerlendiren toplam 36 maddelik sekiz alt skaladan oluşmaktadır. Bu alt skalalar, fiziksel fonksiyon, fiziksel sağlık, ağrı, genel sağlık, enerji/yorgunluk, sosyal fonksiyon, emosyonel yönden rol kısıtlılığı ve mental sağlıktır. Türk toplumu için uyarlanması yapılmış, osteoartrit ve kronik bel ağrılı hastalarda geçerli ve güvenilir bulunmuştur. Puanlar 0-100 arasında değişmekte olup 100 puan en iyi sağlık durumunu, 0 puan en kötü sağlık durumunu göstermektedir. Ölçeğin çok sayıdaki bulguyla ilişkilendirilmesini kolaylaştırmak amacıyla, genel nüfusun normal verileri ile özel bir hesaplama yöntemi kullanılarak, ilk dört alt ölçeğin puanlarıyla Fiziksel Komponent Skoru, son dört alt ölçeğin puanlarıyla da

Mental Komponent Skoru hesaplandı. Bu şekilde fiziksel ve mental yaşam kalitesi puanlarına ulaşıldı (54,55).

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup arası karşılaştırmalarında student-t testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Değişkenlerin birbirleriyle korelasyonu için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bu araştırmanın tüm istatistiksel analizleri Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 16.0 versiyonu paket programı kullanılarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Demografik veriler tablo 6’da gösterildi. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından istatistiksel açıdan fark yoktu.

Tablo 6. Demografik veriler

	Hasta (n=31)	Kontrol (n=26)	P
Yaş (ort±SD)	47.06±17.14	43.34±15.56	0.39
Cinsiyet (K/E)	13/18	9/17	0.38
Eğitim			
İlköğretim	14	10	0.42
Lise	11	7	
Üniversite	6	9	
Hastalık süresi (ort±SD)	4.45±3.45		

Hastalarda sağlıklılara göre, SDY latansı uzun, amplitüdü küçülmüştü. Ayrıca dört hastada SDY elde edilemedi (Tablo 7).

Tablo 7. Sempatik deri yanıtı sonuçları

SDY	Hasta (n=27)	Kontrol (n=26)	p
Latans (ort±SD)	1,48±0.30	1,31±0.15	0.01
Amplitüd (ort±SD)	0.52±0.34	1.43±1.21	0.001

SDY: Sempatik deri yanıtı

Her iki grup arasında RRIV’de fark izlenmedi (Tablo 8).

Tablo 8. R-R interval varyasyon analizi sonuçları

RRIV	Hasta (n=31)	Kontrol (n=26)	P
RRIV-istirahat (ort±SD)	67.00±57.70	56.89±57.69	0.50
RRIV-derin solunum (ort±SD)	84.52±63.85	70.01±61.52	0.38

RRIV: R-R interval varyasyon analizi

Hastalarda sağlıklı gönüllülere göre, hem SF-36 –Fiziksel komponent hem de SF-36-Mental komponent skorları düşüktü (Tablo 9).

Tablo 9. SF-36 skorlarının karşılaştırılması

SF-36	Hasta (n=31)	Kontrol (n=26)	P
SF-36 Fiziksel komponent (ort ±SD)	57.05±24.41	77.98±21.75	0.002
SF-36 Mental komponent (ort ±SD)	56.51±21.00	78.19±16.84	0.001

SF-36: Kısa form 36

Hastalarda sağlıklı gönüllülere göre, hem HADS-Anksiyete hem de HADS-Depresyon skorları yüksekti (Tablo 10).

Tablo 10. HADS skorlarının karşılaştırılması

HADS	Hasta (n=31)	Kontrol (n=26)	P
HADS-Anksiyete (ort ±SD)	9.19±5.67	5.33±3.66	0.006
HADS-Depresyon (ort ±SD)	8.38±5.82	4.20±2.76	0.002

HADS: Hastane anksiyete depresyon skalası

SDY ve RRIV ile HADS ve SF-36 arasında herhangi bir korelasyon izlenmedi (Tablo 11)

Tablo 11. SDY ve RRIV ile HADS ve SF-36 skorları arasındaki korelasyon

	HADS-A		HADS-D		SF-36 FK		SF-36 MK	
	r _p	p	r _p	p	r _p	P	r _p	p
SDY latans	0.03	0.82	-0.12	0.39	-0.25	0.07	-0.17	0.22
SDY amplitüd	-0.18	0.19	-0.15	0.28	0.22	0.11	0.9	0.17
RRIV-istirahat	-0.07	0.57	-0.07	0.57	-0.02	0.87	-0.01	0.89
RRIV-derin solunum	-0.05	0.67	-0.18	0.18	-0.11	0.40	-0.15	0.26

HADS-A: Hastane anksiyete depresyon skalası-anksiyete, HADS-D: Hastane anksiyete depresyon skalası-Depresyon, SF-36 FK: Kısa form 36-Fiziksel component, SF-36 MK: Kısa form 36-Mental component, SDY: Sempatik deri yanıtı, RRIV: R-R interval varyasyon analizi

5. TARTIŞMA

Bu çalışma bizim bilgilerimize göre SDY ve RRIV yöntemleri kullanılarak otonom fonksiyonların değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Bu çalışmada ET'li hastalarda sempatik disfonksiyon belirlenmiştir. Parasempatik disfonksiyonu destekleyen bir bulgu elde edilmemiştir.

Ayrıca daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak ET'li hastaların günlük yaşam aktivitelerinin bozulduğu ve anksiyete ve depresyona eğilimin arttığı izlenmiştir.

ET son zamanlarda bir nörodejeneratif hastalık olarak değerlendirilmektedir. Bu değerlendirmeye yol açan birçok kanıt mevcuttur.

ET'de nörodejenerasyonun önemli kanıtlarından bir patolojik değişikliklerdir. Bu patolojik değişiklikler özetle şöyledir; Purkinje hücre kaybı, aksonal hasarın ve rejenerasyonun bir göstergesi olan torpedo hücre sayısında artış, Bergmann glia hücrelerinde artış, (Özellikle bu değişiklikler serebellumda olmaktadır), beyin sapında Lewy cisimciklerinin varlığı (5).

ET'nin sıklığı PH ve Alzheimer hastalığı gibi diğer nörodejeneratif hastalıklar da olduğu gibi yaşla artmaktadır (11).

ET semptomları birçok hastada zamanla progrese olmaktadır (56).

ET'ye ataksi, intansiyonel tremor, dizartri, okülomotor yakınmalar gibi serebellar bulgular eşlik edebilir (57).

Beş ET hastasından birinde istirahat tremoru görülür. Bunun görülme nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, bazal gangliyonlar ve serebello-talamo-kortikal devreler arasındaki patolojik etkileşimin rol oynayabileceği düşünülmektedir (58,59).

ET'nin nörodejeneratif hastalık olduğunun önemli göstergelerinden bir diğeri de ET'ye eşlik eden motor olmayan semptomlardır. Bunlar; koku alma bozukluğu, işitme kaybı, kognitif defisit, hafif kognitif bozukluk, anksiyete, depresyon, yorgunluk, uyku bozuklukları ve farklı kişilik özellikleridir.

ET'de görülen kognitif defisit orta derecededir ve frontal yürütücü işlev bozukluğu şeklindedir (57).

Koku alma bozukluğu PH'den daha hafif düzeydedir. Genellikle hastalığın erken dönemlerinde görülür (60).

ET hastalarında depresyon skorları ve semptomları yüksek oranlarda bulunmuştur. Aynı zamanda ET'nin gelişiminde depresyon bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (61,62). Araştırmacılar depresyonu hastalığın bir sonucu değil, temel mekanizmasının bir parçası olabileceğini öne sürmüşlerdir (63).

Aynı zamanda ET hastalarında anksiyete skorları ve semptomlarında yüksek oranlarda bulunmuştur (63).

Bizim çalışmamızda da daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak depresyon ve anksiyete skorlarının kontrollere göre yüksek olduğunu bulduk.

ET hastalarında hem mental hem de fiziksel yaşam kalitesinin bozulduğu gösterilmiştir (63). Günlük yaşam aktivesinin bozulmasında tremor'a bağlı günlük yaşamdaki etkilenmenin yanında, anksiyete ve depresyonda etkili bulunmuştur (63,64).

ET hastalarında uyku bozuklukları sık görülür. Bunlar arasında; uyku bölünmesi, uykusuzluk, gün içi aşırı uykululuk ve REM uykusu davranış bozukluğu yer alır. Uyku bozukluğunun gelişiminde psikiyatrik problemler yanında, ET'de beyin sapı tutulumunun da rol oynayabileceği düşünülmüştür (37,63).

PH, Alzheimer Hastalığı, Multiple skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda otonom fonksiyon bozukluğu olduğu bilinmektedir (57). Yukarıda bahsedilen ET'de yer alan özellikler dikkate alındığında ET'nin bir nörodejeneratif hastalık olduğu aşıkardır. Bu çalışmanın hipotezide bu yönde oluşmuştur. ET nörodejeneratif bir hastalık olduğu ve eşlik eden motor olmayan semptomlara sahip olduğu için otonom fonksiyon bozukluğu olabileceği düşünülmüştür.

ET'de otonomik yetmezliği araştıran çok az çalışma vardır. Seon-Min Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ET'ye PH hastalarından oluşan bir grupta SCOPA-AUT testi kullanılarak otonom semptomlar sorgulanmıştır (37). Çalışma sonucunda, özellikle kardiyovasküler ve gastrointestinal bölümlerde olmak üzere yaygın otonomik fonksiyon bozukluğu bulunmuştur. Daiman ve arkadaşlarının yine SCOPA-AUT testi'ni kullanarak yaptıkları çalışmada ise, sialore dışında ET hastalarında otonom fonksiyonlarda bir anormallik bulunamamıştır (65). Lee ve arkadaşları bu iki çalışmadaki farklılığın, çalışmada kullanılan SCOPA-AUT testinin sınırlılıklarından kaynaklandığını belirtmişlerdir (37).

Bizim çalışmamızda ise otonom semptomları sorgulamaktan ziyade, daha objektif olarak otonom fonksiyonları değerlendirdiği düşünülen SDY ve RRIV testleri kullanılmıştır. Ve bizim çalışmamızda sempatik disfonksiyonu düşündüren sonuçlar elde edilmiştir. Ancak parasempatik sistemi gösteren RRIV testinde ise bir anormallik izlenmemiştir. Bu durum teknik nedenlere bağlı olabileceği gibi, gerçektende de bu hastalarda parasempatik disfonksiyon olmayabilir. Ancak çalışmanın metodolojisi bunu anlamak için yeterli değildir. Daha önce sınırlı sayıdaki çalışmalarda da otonom yetmezliğin neden kaynaklandığı gösterilmemiştir. Bizler bunun nedenin ET’de beyin sapı etkilenmesinin rol oynayabileceğini düşünüyoruz. Ancak kesin olarak bunun açıklanmasının patolojik araştırmalarında yer aldığı geniş çaplı araştırmalarla ortaya konmasının gerekliliği de açıktır.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. İlki, hasta gönüllü sayısının azlığıdır. Araştırma merkezine başvuran hasta sayısı ve dışlama kriterlerinin genişliği bu durumu oluşturmuştur. Ancak dışlama kriterlerinin geniş tutulması çalışmanın sağlıklı sonuçlarının elde edilmesi için gereklidir. Çok merkezli çalışmalarla fazla sayıda gönüllü popülasyonlarında çalışmanın yapılmasının yararlı olacağı aşikardır. Bir diğer sınırlama ise SDY çalışmasının tek ekstremitede yapılmış olmasıdır. Bu şekilde çalışma daha önce başka çalışmalarda da yapıldığı göz önüne alınarak (66), gönüllüyü daha az rahatsız etmesi düşünülerek yapılmıştır. Ancak hem üst hem de alt ekstremitayı içine alan çalışmaların planlanmasının daha faydalı olacağına inanılmaktadır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma ET hastalarında sempatik disfonksiyon olabileceğini göstermektedir. Aynı zamanda ET hastalarında anksiyete ve depresyon skorlarının yüksek olduğu ve günlük yaşam aktivitelerinin bozulduğu gösterildi.

Özellikle ET hastalarında otonom fonksiyon bozukluğunun daha net ortaya koyulması ve patofizyolojisinin anlaşılması için geniş çaplı, ileri araştırmaların yapılması uygun olacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. 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
2. Deng H, Le W, Jankovic J: Genetics of essential tremor. *Brain* 2007;130:1456-64.
3. Louis ED, Ford B, Frucht S, et al. 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.
4. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, et al. Torpedoes in Parkinson's disease, Alzheimer's disease, essential tremor, and control brains. *Mov Disord* 2009; 24: 1600-5.
5. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007;130:3297-307.
6. Chandran V, Pal PK. Essential tremor: beyond the motor features. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(5):407-13.
7. Smaga S. Tremor. *American Academy of Family Physicians.*2003; 68: 1545-52.
8. Louis ED. Essential tremor. *Arch Neurol* 2000; 57: 1522-24.
9. Louis ED, Broussolle E, Goetz CG, Krack P, Kaufmann P, Manzoni P. Historocical underpinnings of the term essential in the late 19th century. *Neurology* 2008; 71: 856
10. Dogu O, Louis ED, Sevim S, Kalegasi H, Aral M. Clinical characteristics of essential tremor in Mersin, Turkey-a population-based door-to-door study. *J Neurol* 2005;252:570-4
11. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Louis ED. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 2005; 64: 1721-5.

12. Bain PG, Findley LJ, Thompson PD et al. A study of hereditary essential tremor. *Brain* 1994; 117; 805-24.
13. Lou JS, Jankovic JC. Essential tremor: Clinical correlates in 350 patients. *Neurology* 1991; 41: 234-8.
14. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales JM, Vega S, Molina JA. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Mov Disord. 2003;18(4): 389-94.
15. 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
16. Dotchin CL, Walker RW. The prevalence of essential tremor in rural northern Tanzania. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(10):1107-09.
17. Louis ED, Zheng W, Jurewicz EC et al. Elevation of blood B-carboline alkaloids in essential tremor. *Neurology* 2002; 59: 1940-44.
18. Dogu O, Louis ED, Tamer L, Unal O, Yilmaz A, Kaleagasi H. Elevated blood lead concentrations in essential tremor: a case control study in Mersin, Turkey. *Environ Health Perspect* 2007;115:1564-8.
19. 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.
20. Bain PG, Findley LJ, Thompson PD et al. A study of hereditary essential tremor. *Brain* 1994; 117; 805-24.
21. Larsson T, Sjogren T. Essential tremor: a clinical and genetic population study. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1960; 36(Suppl 144):1—176.
22. Baughman FA JR, Higgins JV, Mann JD. Sex chromosome anomalies and essential tremor. *Neurology* 1973; 23: 623-5.

23. Tanner Cm, Goldman Sm, Lyons Ke, et al. Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology* 2001; 57: 389-91;
24. Lorenz D, Fredericksen H, Moises H, Kopper F, Deuschl G, Christensen K. High concordance for essential tremor in monozygotic twins of old age. *Neurology* 2004; 62: 208-11.
25. Jimenez FJ, Alonso Navarro H, Garcia-Martin E, et al. Update on genetics of essential tremor. *Acta Neurol Scand* 2013; 128: 359-71.
26. Louis ED, Vonsattel J, Honig L. et al. Neuropathologic findings in essential tremor. *Neurology* 2006; 66(11): 1756-9.
27. Wang Y, Freund RK, Palmer MR. Potentiation of ethanol effects in cerebellum by activation of endogenous noradrenergic inputs. *J Pharm Exp Therap* 1999;288:211-20.
28. Moises HC, Waterhouse BD, Woodward DJ. Locus coeruleus stimulation potentiates Purkinje cell responses to afferent input: The climbing fiber system. *Brain Res* 1981; 222: 43-64.
29. Kralic JE. Genetic essential tremor in γ -aminobutyric acid A receptor $\alpha 1$ subunit knockout mice. *J Clin Invest* 2005; 115: 774-9.
30. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007; 13(2): 67-76.
31. Brooks DJ, Playford ED, Ibanez V, Sawle GV, Thompson PD, Findley LJ, Marsden CD. Isolated tremor and disruption of the nigrostriatal dopaminergic system: an ^{18}F dopa PET study. *Neurology* 1992; 42(8): 1554-60.
32. Lee MS, Kim YD, Im JH, Kim HJ, Rinne JO, Bhatia KP. ^{123}I -IPT brain Spect study in essential tremor and Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 52: 1422-6.
33. Elibol B. Hareket Bozuklukları. Ankara, Rotatıp 2011;255-271.

34. 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.
35. Elble RJ. Essential tremor frequency decreases with time. Neurology 2000; 55: 1547- 51.
36. Rajput A, Robinson C, Rajput AH. Essential tremor course and disability: a clinicopathologic study of 20 cases. Neurology 2004;62: 932-36.
37. Lee SM, Kim M, Lee HM, Kwon KY, Koh SB. Nonmotor symptoms in essential tremor: Comparison with Parkinson's disease and normal control. J Neurol Sci 15;349(1-2):168-73.
38. Deuschl G, Bain P, Brin M, Adhoc-Scientific-Committee. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Mov Disord 1998; 13: 2-23.
39. Louis ED, Ford B, Lee H, Andrews H, Cameron G. Diagnostic criteria for essential tremor: a population perspective. Arch Neurol. 1998;55(6):823-8
40. Brin MF, Koller W. Epidemiology and genetics of essential tremor. Mov Disord. 1998;13 Suppl 3: 55-63.
41. Jack J. Chen, Pharm. D, David M. Swope, M.D. Essential tremor: Diagnosis and Treatment. Pharmacotherapy 2003; 23(9): 1105-12.
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. Akyüz G, Türkdogan D. Otonom sinir sistemi elektrofizyolojisi. Akyüz G. (Editör). Elektrodiagnoz. Ankara. Öncü Basımevi 2003: 437-63.
44. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Otonom Sinir Sistemi ile ilişkili ilaçlar. Ankara: Feryal Matbaacılık San. Tic. Ltd. Sti. 2002; 1044-69.

45. Ertas M: Nöroloji. A.Emre ÖGE (editör). OSS ve Hastalıkları. İstanbul: Nobel kitabevi. 2004; 627-629.
46. Low P.A., Pfeifer M.A.: Standardization of clinical test for practice and clinical trials. Low P.A. ed., Clinical autonomic disorders. vol. 1. Mayo Foundation, Minnesota, 1993,287-96.
47. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. Emre M. (Çeviren). Otonom sinir hastalıkları, solunum ve yutma bozuklukları. s:452-480, Ankara, Günes Kitabevi, 2006.
48. Ertekin C. Santral ve periferik EMG. 1. Baskı, İzmir: Meta Basım Matbaacılık, 2006: 883-911.
49. Freeman R.Noninvasive evaluation of heart variability. In: Low PA (ed), Clinical autonomic disorders (2nd ed). Lipincott- Raven, Philadelphia, pp 297-307, 1997.
50. Malik M., Heart rate variability., Curr Opinion Cardiology; 13: 36-44, 1998.
51. Shahani BT, Day TJ, Cros D, Khalil N, Kneebone CS. R-R interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. Arch Neurol 1990; 47: 659-64.
52. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response. A method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 47: 536-42.
53. Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L ve Kültür S. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 1977; 8: 280-7.
54. Kocyigit H, Aydemir O, Fisek G, Olmez N, Memis A. Validity and reliability of Turkish version of Short form 36: A study of a patients with romatoid disorder. İlaç ve Tedavi Dergisi 1999; 12: 102-106.

55. Ware JE Jr, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 903-12.
56. Benito-Leo'n J, Louis ED. Update on essential tremor. *Minerva Med* 2011; 102:417-39.
57. Benito-Leo'n J. Essential tremor: a neurodegenerative disease? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2014; 4: 252.
58. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest tremor in patients with essential tremor: Prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol* 2003; 60: 405-10.
59. Wu T, Hallett M. The cerebellum in Parkinson's disease. *Brain* 2013;136:696-709.
60. 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.
61. Lombardi WJ, Woolston DJ, Roberts JW, Gross RE. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 2001; 57: 785-90.
62. Louis ED, Benito-Leo'n J, Bermejo-Pajera F, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Selfreported depression and antidepressant medication use in essential tremor: cross-sectional and prospective analyses in a population-based study. *Eur J Neurol* 2007; 14: 1138-46.
63. Sengul Y, Sengul HS, Yucekaya SK, et al. Cognitive functions, fatigue, depression, anxiety, and sleep disturbances: assessment of nonmotor features in young patients with essential tremor. *Acta Neurol Belg*. 2014 Dec 5. [Epub ahead of print].

64. Louis ED, Machado DG. Tremor-related quality of life: A comparison of essential tremor vs. Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.04.019. [Epub ahead of print].
65. Damian A, Adler CH, Hentz JG, Shill HA, Caviness JN, Sabbagh MN, Evidente VG, Beach TG, Driver-Dunckley E. Autonomic function, as self-reported on the SCOPA-autonomic questionnaire, is normal in essential tremor but not in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18(10):1089–93.
66. Burcu Altunrende, Sıdıka Bölük, Serpil Yıldız, Nebil Yıldız, Emine Bahar Kurt. Astım Bronşiale Hastalarında Sempatik Deri Yanıtları. *AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi Dergisi* 2012; 7(1-2-3):33-39