

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ESANSİYEL TREMORDA ALT EKSTREMİTE TUTULUMU**

**Dr. Sevil HÜSEYNOVA**

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA-2017**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ESANSİYEL TREMORDA ALT EKSTREMİTE TUTULUMU**

**Dr. Sevil HÜSEYNOVA**

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Nezh YÜCEMEN**

**ANKARA 2017**

# KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

## ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: Dr.Sevil Hüseyinova
Anabilim/Bilim Dalı	: Nöroloji
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Nezih Yüccemen
Sınav tarihi: 17/01/2017	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Esansiyel Tremoru olan Hastalarda Alt Ekstremité Tutulumu	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çoğuğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istemesi durumunda gerekli açıklamalarınızı burada yazınız	

Jüri Başkanı  
Prof.Dr.Nursel AYDIN  
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi  
Prof.Dr.Nezih YÜCEMEN  
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi  
Prof.Dr.Alev LEVENTOĞLU  
Ufuk Üniversitesi Tıp Fak.  
Nöroloji Anabilim Dalı

## TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince engin deneyimleri ve bilgi birikimlerini bizimle paylaşan değerli hocalarım Nöroloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Nursel AYDIN ve tez danışmanım Prof. Dr. Nezih YÜCEMEN'e

Tezimin oluşmasında yardımlarını esirgemeyen ve tez çalışmalarım sırasında değerli zamanlarını ayırıp katkı sağlayan Prof. Dr. M. Cenk Akbostancı'ya

Asistanlığım süresince her konuda ilgi ve desteklerini hep üzerimde hissettiğim, sabır ve özveriyle tecrübelerini bize aktaran tüm hocalarıma

İyi ve kötü günlerde birlik, beraberlik ve dostluk içinde çalıştığım, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma

Sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, varlıklarından güç aldığım anneme, babama ve kardeşlerime çok teşekkür ederim.

**Dr. Sevil HÜSEYNOVA**

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

KABUL VE ONAY .....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
KISALTMALAR .....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. TREMOR .....	3
2.1.1. Tremorun Değerlendirilmesi.....	4
2.2. ESANSİYEL TREMOR .....	4
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.4. PATOFİZYOLOJİ .....	5
2.5. GENETİK VE ÇEVRESEL FAKTÖRLER .....	9
2.6. KLİNİK .....	11
2.7. AYIRICI TANI .....	15
2.7.1. İlaç Kullanımı .....	15
2.7.2. Parkinson Hastalığı .....	16
2.7.3. Fizyolojik Tremor .....	18
2.7.4. Primer Ortostatik Tremor.....	18
2.7.5. Distonik Tremor.....	19
2.7.6. Görev Spesifik Tremor .....	19
2.7.7. Holmes Tremoru (Rubral Veya Mezensefalik Tremor) .....	19
2.7.8. Wilson Hastalığı .....	20
2.7.9. Serebellar Tremor .....	21
2.7.10. Psikojen Tremor.....	21
2.7.11. Periferik Nöropatlere Sekonder Gelişen Tremor .....	22
2.7.12. Ritmik Kortikal Myoklonus .....	22
2.8. ESANSİYEL TREMORDA TANI .....	22

2.9. ESANSİYEL TREMORDA KİŞİLİK ÖZELLİKLERİ .....	23
2.10. ESANSİYEL TREMOR İLE İLİŞKİLİ ÖZÜRLÜLÜK.....	23
2.10.1. WHIGET Tanı Kriterleri .....	24
2.10.2. Esansiyel Tremor Tanı Kriterleri: (The Consensus Criteria of the Movement Disorders Society) .....	25
2.11. TEDAVİ.....	25
3. MATERYAL VE METOD .....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA .....	62
7. SONUÇLAR.....	66
ÖZET.....	67
7. KAYNAKLAR .....	70
EKLER.....	79

## KISALTMALAR

<b>BBT</b>	:	Bilgisayarlı Beyin Tomografi
<b>BOS</b>	:	Beyin Omurilik Sıvısı
<b>DBS</b>	:	Derin Beyin Stimülasyon
<b>DTG</b>	:	Difüzyon Tensor Görüntüleme
<b>EEG</b>	:	Elektroensefalografi
<b>EMG</b>	:	Elektromyografi
<b>ET</b>	:	Esansiyel Tremor
<b>fMRG</b>	:	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>FTMTDÖ</b>	:	Fahn-Tolasa-Marin Tremor Değerleme Ölçeği
<b>GABA</b>	:	$\gamma$ -aminobutirat, 4-aminobutirat
<b>KTDÖ</b>	:	Klinik Tremor Değerleme Ölçeği
<b>MRG</b>	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NAA/tCr</b>	:	N-asetilaspartatın kreatin oranı
<b>NAA/Cho</b>	:	N asetil aspartatın /kolin oranı
<b>OT</b>	:	Ortostatik Tremor
<b>PEMA</b>	:	Phenyllethylmalonamide
<b>PET</b>	:	Pozitron Emisyon Tomografi
<b>PH</b>	:	Parkinson hastalığı
<b>SVO</b>	:	Serebrovasküler olay
<b>WH</b>	:	Wilson hastalığı

## TABLolar DİZİNİ

### Safya No:

<b>Tablo 1.</b>	Esansiyel tremorda tremorun vücut bölümlerine göre dağılımı .....	14
<b>Tablo 2.</b>	Tremora yol açan ilaçlar.....	16
<b>Tablo 3.</b>	Esansiyel tremor ve Parkinson hastalığında ayırıcı tanı.....	17
<b>Tablo 5.</b>	Ailede tremor öyküsü .....	33
<b>Tablo 6.</b>	Ailede öyküsü.....	34
<b>Tablo 8.</b>	Hastaların ilaç kullanımı .....	35
<b>Tablo 9.</b>	Üst ekstremitte tremor tutulumu.....	36
<b>Tablo 10.</b>	Üst ekstremitte kollar öne uzatılmış ve parmak burun hareketi sırasında tremor tutulumu.....	37
<b>Tablo 11</b>	İstirahat ve postural baş tremoru .....	38
<b>Tablo 12.</b>	Baş ve gövde oturur ve ayakta dururken tremor tutulumu.....	38
<b>Tablo 13.</b>	Ses ve dil tremoru.....	41
<b>Tablo 14.</b>	Ses tremoru ve konuşma arasında korelasyon.....	41
<b>Tablo 15.</b>	Alt ekstremitte tremor dağılımı .....	43
<b>Tablo 16.</b>	Alt ekstremitte tremorunun hastalık başlama zamanı ve yaş arasında korelasyonu .....	44
<b>Tablo 17.</b>	Klinik Tremor Değerleme ölçeği .....	44
<b>Tablo 18.</b>	Alt Ekstremitte Değerleme Ölçeği ile tremor şiddeti dağılımı.....	45
<b>Tablo 19.</b>	Tremor vücut dağılımı tablosu .....	46
<b>Tablo 20.</b>	Tandem yürüyüşü ile yaş, hastalığın başlama zamanı ve hastalığın süresi arasında korelasyon.....	48
<b>Tablo 21.</b>	Tandem yürüyüşü yanlış adım sayısının diğer parametrlere korelasyonu .....	49
<b>Tablo 22.</b>	El yazısı değerlendirilmesi .....	50
<b>Tablo 23.</b>	El tercihi ile eğitim yılı Fahn-Tolosa-Marin ve Klinik Tremor Değerleme Ölçeği arasında korelasyon.....	51
<b>Tablo 24</b>	A, B, C çizimlerinin değerlendirilmesi .....	52
<b>Tablo 25.</b>	Sağ ve sol çizim Klinik Tremor Değerleme Ölçeği total skoru ile korelasyonu .....	53



<b>Tablo 26.</b>	Sağ ve sol tarafta dökme değerlendirilmesi .....	54
<b>Tablo 27.</b>	Dökme total puanı ile üst ekstremitte total puanı Fahn-Tolosa-Marin ve Klinik Tremor Değerleme ölçekleri arasında korelasyon.....	54
<b>Tablo 28.</b>	Beslenmenin sıvı ve sıvı olmayan gıdalarda değerlendirilmesi .....	56
<b>Tablo 29.</b>	Beslenme total puanı ile üst ekstremitte parmak burun değerlendirilmesi total puanı arasında korelasyon .....	57
<b>Tablo 30.</b>	Hijyen değerlendirilmesi .....	57
<b>Tablo 31.</b>	Tremorun çalışmaya etkisi .....	58
<b>Tablo 32.</b>	Yazmanın değerlendirilmesi .....	59
<b>Tablo 33.</b>	Yazma ile Fahn-Tolosa-Marin ve Klinik Tremor Değerleme Ölçeği arasında korelasyon .....	60
<b>Tablo 34.</b>	Giyinmenin tremor ölçekleri total puanları ile ve üst ekstremitte total puanı ile korelasyonu .....	61

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Safya No:

<b>Şekil 1</b>	Hastalığın başlama yaşı .....	32
<b>Şekil 2.</b>	Ailede tremor dağılımı .....	33
<b>Şekil 3.</b>	Gövde tremor tutulumu .....	39
<b>Şekil 4.</b>	Yüz tremor dağılımı .....	40
<b>Şekil 5.</b>	Dil dışarı çıkarılmış şekilde tremor şiddeti .....	42
<b>Şekil 6.</b>	Tandem yürüyüşü yanlış adım sayısı .....	47
<b>Şekil 7.</b>	Tandem yürüyüşü ile alt ekstremitte tremoru arasında korelasyon .....	47
<b>Şekil 8.</b>	El tercihi .....	50
<b>Şekil 9.</b>	Eğitim yılı .....	51
<b>Şekil 10.</b>	Konuşmada tremor değerlendirilmesi .....	55
<b>Şekil 11.</b>	Giyinme değerlendirilmesi .....	60

# 1. GİRİŞ

Esansiyel tremor (ET) sık olarak literatürde en çok rastlanan hareket bozukluğu ve insanda tremorun en yaygın nedeni olarak bildiriliyor (1). Hatta Parkinson hastalığından (PH) 20 kat daha yaygındır. Hastalık 40 yaş üstü her 25 kişiden birinde gözüküyor. Kadın ve erkek cinsiyeti eşit olarak etkiliyor. Esansiyel tremor genel olarak progresif seyirlidir (2). Esansiyel tremorun prevalansı yaşla birlikte artar ve 60 yaş üzeri belirgin hale gelir (4). Klasik ET klinik hastalık tablosu olup, en sık üst ekstremitelerin (en az %95 hastada) ve daha az olarak baş, yüz, çene, ses, dil, gövde ve alt ekstremitelerin başka nörolojik semptomlar olmadan gözlenen aksiyon tremorudur (5). Hastalığın patogenezi net olarak hala bilinmemekle birlikte, önemli tartışmalar ET'nin nörodegeneratif bir hastalık olması yolundadır. Son yıllarda yapılan postmortem çalışmalarda ET patogenezi muhtemel iki farklı mekanizmanın olduğunu gösterilmiştir. Bu çalışmaların yaklaşık olarak %75'de patolojik örneklerde serebellumda patoloji purkinje hücrelerinde torpedo oluşumu gözükürken, diğer örneklerde lokus sereleusta Lewy cisimcikleri olduğu belirtildi (Lewy cisimcikli ET subtipi) (8).

Esansiyel tremor yaygın olarak penetransı tam olmayan otozomal dominant geçişli herediter hastalıktır. Yaklaşık % 50 ET hastasının birinci derece yakın akrabaları etkilenmiştir ve birinci derece akrabalarında ET olan vakalarda ET gelişme oranı kontrollere göre beş kat daha fazla bulunmuştur. Aynı zamanda aile hikâyesi olan bireylerde tremorun genç yaşlarda başlaması gözlemlenmiştir (9).

Esansiyel tremorun tanısı öykü ve nörolojik muayeneye dayanarak konulur. Hastalığın tanısına yardımcı olacak her hangi bir biobelirteç ya da görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır. Hastalığın tedavisi hastanın işlevselliği etkilendiği zaman verilir. Tedavi seçenekleri farmakolojik ya da cerrahi yöntemlerdir.

Klasik literatürde, alt ekstremitelerde tremor olması durumunda ET'den başka tanı düşünülmesi önerilmektedir (10). Ancak konunun ayrıntılı incelendiği çeşitli çalışmalarda ET'de alt ekstremitelerde tremorunun %40'lara varan oranda olduğu bildirilmiştir.

Konu sadece tek bir klinik araştırmada çok özel olarak incelenmiştir (11). Çalışmada alt ekstremite tremoru şiddetli sadece hastalık süresi ile korele bulunmuş, bakılan diğer faktörlerle ilişki saptanmamıştır. Söz konusu çalışmada ataksi incelenmemiştir. Bizim hipotezimiz alt ekstremite tremorunun yürüyüş ataksisi ile ilişkili olduğudur.

Özellikle ayrıntılı klinik inceleme bildirimleri ve postmortem histopatolojik raporlar arttıķça, ET'de ataksinin eşlik edebileceği iyi bilinir hale gelmiştir. Ancak durumun klinik önem ve ilişkileri tam dokümante edilmemişidir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TREMOR

Tremor antagonist kasların ardı sıra veya eş zamanlı kasılmaları ile ortaya çıkan ritmik osilatör bir harekettir. En sık görülen istem dışı hareket bozukluğudur.

Tremor sınıflandırılması

Tremorlar, fenomenoloji, dağılım, frekans veya etiyojilerine göre sınıflandırılabilir. Fenomenolojik olarak tremorlar iki ana kategoriye ayrılır:

1. İstirahat tremorları: Etkilenen vücut bölümü yer çekimine karşı tamamen desteklendiğinde ve aktif olarak kasılmazken mevcuttur. Tremorun genliği aktivasyon (mental bazen motor stres sırasında (geriye sayma, Stroop testi (görsel veya sembolik algılamayı kıyaslama testi)) artar. İstirahat tremoru, istemli kas kasılması ve hareket esnasında kaybolur (12).
2. Aksiyon tremorları: Kasların istemli kasılması sırasında oluşur. Üç bileşeni mevcuttur
  - a. Postural tremor: İstemli olarak pozisyonu koruma sırasında oluşur.
  - b. Kinetik tremor: Hareket esnasında ortaya çıkan tremordur. Hareketin başlangıcında (inisiyal), hareket boyunca (dinamik) veya sonuna doğru (intansiyonel) ortaya çıkabilir ya da belli görevler esnasında görülür. Postural tremordan daha fazla özürülük ortaya çıkarır. Bu yüzden varlığını ortaya koymak oldukça önem taşır. Muayenede bir bardaktan diğerine su aktarma, dörtte üçü su dolu bir bardaktan su içme, kaşıkla su içme, parmak burun testi, spiral çizme, isim yazma gibi yöntemler kullanılabilir. Bunlar her iki kola da uygulanmalıdır (12). İntansiyonel tremor kinetik tremorun özel bir şeklidir. Hareketin sonuna doğru tremorun amplitüdü artar. Serebellar patolojilerde gözlenir. Görev spesifik tremor ise oldukça spesifik olan beceriler esnasında ortaya çıkar (örneğin piyano çalma, yazı yazma).

- c. İzometrik tremor: Sert ve durmakta olan objeye karşı uygulanan kas kasılması sonucu oluşur (örneğin eller yumruk yapıldığında, duvar itilirken) (12).

### **2.1.1. Tremorun Değerlendirilmesi (13)**

Tremor başlıca dört şekilde değerlendirilebilir:

- 1 Fizyolojik testler: Akselometri, Elektromyografi (EMG).
- 2 Sübjektif klinik yöntemler: Tremor değerlendirme ölçekleri, Arşimed spirali çizme, el yazısı, cismi uygun deliklere yerleştirme,
- 3 Objektif fonksiyonel performans testleri: Dokuz delikli tahta testi (tahtadan yapılmış dokuz cismi uygun deliklere yerleştirme), volumetri.
- 4 Disabilite ve hayat kalitesi değerlendirme ölçekleri.

## **2.2. ESANSİYEL TREMOR**

Esansiyel tremor, postural ve/veya kinetik tremorla karakterize olan ve dünyada çok sık görülen hareket bozukluğudur. Tüm yaş gruplarındaki prevalansı %0,9 iken 65 yaş üstünde bu değer %4,6 olarak gösterilmiştir (14). Esansiyel tremor ana klinik tablosu istemli hareket sırasında ellerde ve kollarda ortaya çıkan sıklıkla 8-12 Hz'lik kinetik ve postural tremor şeklindedir (6). Yıllık insidansı 23.7/100.000'dir. Tremordan etkilenen diğer anatomik bölgeler sırasıyla baş, vokal kordlar, gövde, bacaklar ve yüz bölgeleridir.

## **2.3. EPİDEMİYOLOJİ**

Esansiyel tremora atıf edilen epidemiyolojik ve genetik çalışmalar çok sayıdadır ve 2000-2004 yılları arasında bu yayınlar pik rakamlara ulaşmıştır (13). Toplum tabanlı epidemiyolojik çalışmalarda ET prevalansının %0,4 ile % 4 arasında olduğu gösterilmiştir. Hastalığın insidansı ve prevalansı yaşla artar, 90 yaş üstü bu rakam %22-23'e ulaşır (15). Aile öyküsünün varlığı ile tremor başlangıcının daha

erken yaşta olması arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Avrupa Birliğinde yaklaşık 14 milyon, ABD’de 10 milyon Esansiyel tremor hastası olduğu tahmin ediliyor. Ülkemizde ise bu sayının en az 1,5-2 milyon kişi düzeyinde olması bekleniyor. Amerika Birleşmiş Devletlerinde 2012 de yapılmış bir çalışmada yedi milyon ET hastası olduğu ve bu rakamın da ahalinin %2,2 sini oluşturduğunu belirtmişler (1). Türkiye’de, Mersin ilinde, 40 yaş ve üzeri bireylerde kapı-kapı yapılan epidemiyolojik çalışmada ET prevalansı %4 olarak bulunmuştur. The Neurological Disorders of Central Spain (NEDICES) çalışmasının epidemiyolojik çalışmalara katkısı büyüktür (16). Bu çalışmada ET kırılganlık, düşük moral, kognitif defisit, minimal kognitif etkilenme, demans, depresif semptomlar, işitmenin etkilenmesi gibi non –motor belirtilerle birlikte görülmüştür. Bu çalışmada ET hastaları ile normal vakalar karşılaştırıldığında ayrıca PH prevalansı normal popülasyona göre 4,3 defa artmıştır (16).

#### **2.4. PATOFİZYOLOJİ**

Hastalığın yaygın prevalansına rağmen hala patofizyolojisi tam bilinmiyor. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, hastalığın patogenezinde iki farklı mekanizma rol oynamaktadır: serebellumda dejeneratif değişiklikler olan hasta grubu ve beyin sapında Lewy cisimcikleri olan hasta grubu ki, bu grupta serebellum nisbeten korunuyor (20). Ross ve ark. 2004 de 11 olası ET hastası ile kontrol grubunu karşılaştırmış ve onlar ET hastalarında beyin sapında Lewy cisimciklerinin ve solgun (pale) cisimler ve aynı zamanda serebellar bozuklukların kontrole göre daha yaygın olduğunu bildirmişlerdir (78).

Esansiyel tremor patogenezinde serebellum ve onun çıktı yollarının talamus üzerinden serebral kortekse ardından spinal korda sürükleyen inferior oliver nükleusun spontan ateşlenmesinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (75). Postmortem çalışmalarda ET’de hafif serebellar dejenerasyon olduğu belirtilmiştir. Ayrıca klinik gözlemler, elektro fizyolojik ve fonksiyonel görüntüleme çalışmaları (Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG), Fonksiyonel Magnet Rezonans Görüntüleme (fMRG)) ET’da etkilendiğini düşündürmüştür. Çalışmalar ET ile serebellar hastalığı olan hastalıklar arasında intansiyon tremor, maksada yönelik hareketlerde yavaşlama, el hareketlerinde hedefe ulaştığında hedefi aşması, tandem yürüyüş bozukluğu, göz hare-

ketlerinde anormallik gibi benzer anormalliklerin olduğu göstermiştir. Son çalışmalar, spiral çizimde yüksek ampilitüt değişkenliğini, ET’de kognitif mekanizmanın patofizyolojisini anlamada rol oynadı, yürütücü işlemler devresi ve default network ile serebellumun arasında anormal etkileşimi olduğunu gösterdi (9). Esansiyel tremor hastalarında yürüyüş ataksisini değerlendiren bir derin beyin stimülasyonu (DBS) çalışması sonuçları ET’nin serebellar hareket bozukluğunun tipik bir serebellar defisitine bağlı olduğunu göstermiştir. Yazarlar, DBS’nin iki ana regüle edici devreyi etkilediğini hipotez etmiştir: tremoru azaltmak için kortiko-talamo-kortikal döngü, ataksiyi azaltmak ve ataksiyi oluşturan serebello-talamo-kortikal yolak (9).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve Magnit Rezanans Görüntüleme (MRG) ile derin serebellar nükleusların ve serebellar korteksin aşırı çalışması ile ET arasında bağlantı belgelenmiştir. Yazarlar bu tekniği kullanarak ET hastaları ve normal kontrollerde serebellar ve serebral kan akımını kıyasladılar. Kontrol bireyleri bir kolu öne doğru uzatırken (tremor yokken) kontralateral serebral korteks ve supramentaryer alanda kan akımının artmış olduğunu gösterdiler. Tersine ET hastalarında tek taraflı postural kol tremoru her iki serebral hemisferde ve kontralateral striatal, talamik (ama supramentaryer motor alanada değil) belirgin olarak artmış kan akımı ile ilişkiliydi (75). Araştırmacılar serebellumda artmış kan akımının tremorun oluşumunda görevli nöronların artmış aktivitesini yansıttığını ve ET’nin talamus ve motor korteks yolu ile spinal korda iletilen olivoserebral yollar içindeki osilasyonlara bağlı olduğunu ileri sürdüler. Ayrıca fMRG çalışmalarında ET’de serebellum ve red nükleusta kan dolaşımının artması ek kanıt sağlamıştır. Multi-voxel magnetik rezonans spektroskopisi ile ET hastalarında N-asetil aspartatın kreatin oranında (NAA/tCr), N-asetil aspartatın /kolin (NAA/Cho) oranında serebellumda azalma görüldü ki, bu da nöronal disfonksiyon ile alakalıdır. Diğer bir hipotez de ET’de olan anormal intrinsik osilasyonun orijininin inferior olive ve olivocerebellar networka yayılımdan olmasını kanıtlayan çalışmada, CaV3.1 kanallarının (düşük eşikli voltaja bağlı kanallar) tremor ilişkili ritmin başlatılmasında önemli rol oynadığı ve direkt olarak ET ile ilişkili olabilirliği fikri ile önemli sonuçlar ileri sürülmüştür. Farelerde farmakolojik olarak oluşturulan ET modelinde tremor ortaya çıkmasında inferior olive nükleusta olan CaV3.1 T-tipi Ca<sup>2+</sup> kanallarının rolü olduğu gösterilmiştir (9).



Önemli bir tartışma da ET'nin nörodejeneratif bir hastalık olup olmadığıdır. Esansiyel tremorda hafif ve orta derecede serebellar dejenerasyon gösterilmiştir. Postmortem çalışmalarda beyin sapı ve cerebellumda olan patofizyolojik anormallikler, Lewy cisimciklerin lokus sereleusta toplanması, Pürkinje hücre kaybı, dentat nükleus anormallikleri, NAA/tCre düzeyinin serebellumun korteksinde azalması, DTG'de beyaz madde değişiklikleri, kognitif ve yürüme bozukluklarının klinik çalışmalarda ilişkili bulunması ET'nin nörodejeneratif olduğunu belgeleyen verilerdir (9).

Son zamanlarda ET ilişkili post mortem çalışmalarda Purkinje hücrelerinde azalma (22), Torpedo oluşumunda artış (20), basket-hücre çıkışlarında hipertrofi (17) gösterilmiştir. Luise ve arkadaşlarının 2007 de yaptığı çalışmada ET'li beyinlerin % 75 de serebellar patoloji ve Purkinje hücre kaybı ve aksonal torpedo oluşumu gösterilmiştir (18). Brain dergisinde 2013 de Rachel Babiji ve arkadaşlarının yayımladıkları bir çalışmada 49 ET hastası ile 39 sağlıklı grup karşılaştırılmış, yapılan bu post-mortem çalışmada beklendiği gibi yüksek torpedo sayıları [ $P= 0.001$  (LG & E) ve  $P=0.001$  (Bielschowsky)] düşük Pürkinje hücre sayıları varlığı ( $p = 0.001$ ) ve daha yüksek sepet hücresi aksonal pleksus yoğunluğu ( $p = 0.015$ ) gösterilmiştir (17). Son yapılan çalışmalarda özellikle boyun ses ve çene tremoru olan hastaların postmortem çalışmalarında serebellar vermiste torpedo artması gözlenmiştir (19).

Son yirmi yılda ET için ileri sürülmüş en önemli patofizyolojik hipotezlerden biri de GABA hipotezi olmuştur. Bu hipotezde özellikle ET hastalarında serebellumu içeren GABAerjik sistemde patoloji olduğu öne sürülmüştür. Hipotez dört önemli adımdan oluşmuştur. Birinci adım Purkinje hücre kaybı ile giden serebellum dejenerasyonu, ikinci adım önceki aşamanın bir sonucu olarak derin serebellar nöronlarda GABA sisteminin aktivitesinin azalmasını, üçüncü adım derin serebellar nöronların pacemaker aktivitesinin artması ve dördüncü adım talamus ve talamokortikal döngünün ritmik aktivitesinin artması ile tremora sebep olmasıdır. Serebellar Purkinje hücreleri çok dallanan uzantıları olan büyük nöronlardır. Onlar beyincik korteksinde bulunan ve motor hareketini kontrol edilmesinde temel bir rol oynamaktadır. Pürkinje hücreleri nöromedyatör olarak GABA salgılar ki bu da sinir uyarılarının iletimini azaltarak dentat nükleus ve bazı derin serebellar çıkış nöronları üzerinde inhibitör etkilerini gösterir. Böylece bu inhibitör fonksiyonu ile Pürkinje hücreler motor hare-

ketlerin hızlı inhibisyonunu ve koordinasyonunu sağlar. Mally ve ark 1996'da 20 ET hastası ile 10 kontrol grubu hastasının BOS ve serum aminoasit konsantrasyonunu karşılaştırdı ve glutamat konsantrasyonunda hafif artma ve GABA konsantrasyonunda artma, glisin ve serin miktarında azalma gözlemledi. Paris-Robidas ve ark. 2012 de 510 ET hastasında reseptör bağlanma otoradyografi ile değerlendirilen postmortem bir çalışmada serebellumun dentat nükleusunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (n510) GABA-A (%35 azalma) ve GABA-B (% 22-%31) reseptörlerde azalma gözlemlendi. Ayrıca, dentat nükleustaki GABA-B reseptörlerinin konsantrasyonu ET belirtilerinin süresi ile ters orantılı korelasyon gösterdi, GABA-B reseptörlerinin azalması hastalığın progressif olduğunu gösterdi. Yazarlar bu reseptörlerde azalmanın serebellar pacemakerin çıktı aktivitesinde disinhibisyona ve serebello-talamo-kortikal yoldaki tremor oluşumunu çoğalttığını ileri sürdüler. GABA hipotezi desteklendikten sonra araştırmacılar son 10 yılda genetik temellerini araştırmağa başladılar. Deng ve ark. 2006 da 76 ailesel ET hastasında yaptığı çalışmada alfa bir GABA-A reseptör ile ET arasındaki anlamlı ilişki bulunamadı. Their ve ark.. 2011 de tarafından 503 ET hastası ve 818 kontrol hastasında yapılan çalışma da sonuç vermedi.

Yıllardır ET ile PH'nın arasında ilişki tartışma konusu olmuştur (8). ET hastalarının küçük bir grubunda locus seruleusta Lewy cisimcikleri bulunmuştur (20). Lewy cisimciği olan ET hastalarında parkinsonizm sıktır. ET hastalarında Parkinson geliştiği gözlenmiştir ve ET benzeri aksiyon tremoru PH olan ailelerde kontrol grubu ailelere göre yaygın bulunmuştur (22).

Uzun yıllar ET ile takip edilen bir hastanın postmortem çalışmasında hematoxylen-eosin ile boyamada locus sereleusta Lewy cisimcikleri bulunmuş, ancak substansiya nigrada dorsal vagal nükleusta, thalamusta, inferior olivar nükleusta ve serebellumda bulunamamıştır (21). Locus seruleus SSS'nin başlıca norepinefrin kaynağıdır ve ana efferent bağlantıları arasında Purkinje hücreleri vardır (80). Noradrenerjik locus ceruleus-serebellar bağlantıları prkinje hücreleri ve onun inhibitör çıktılarının normal fonksiyonu için çok önemli olduğu ileri sürülmüştür (81). Yapılan çalışmalarda beynin bazı bölgelerinde kontrollerle karşılaştırıldığında noradrenalin konsantrasyonlarının yüksek olduğu gösterilmiştir. Noradrenalin konsantrasyonu lokus seruleus'ta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında beş kat, dentat nükleus'ta 130 kat, serebellar korteks'te iki kat yüksek bulunmuştur. Bu açıdan beta blokörlerin ET

üzerinde etkisi iyi bilinmektedir ve mümkündür ki bu etki serebellar yol üzerindedir (41).

## 2.5. GENETİK VE ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Hem genetik hem çevresel faktörler ET oluşumunda katkıda bulunuyor. ET'nin otozomal dominant olarak geçiş gösteren ve sporadik formları vardır. Ailesel ET genetik olarak heterojendir. Birçok çalışmada %50-%70 ET hastasının ailesel öyküsü mevcuttur ve vaka bildirimlerinde birinci derece akrabalarda hastalık %80'ninde erken başlıyor. Birinci derece akrabalarında ET olan bireylerin bu hastalığı geliştirme olasılığı kontrollerden beş kat daha fazla bulunmuştur (20). Birinci dereceli akrabalarda kontrollere göre ikinci derece akrabalarından daha fazla tremora sahip olabilmekteydi (82). Etkilenmiş ailelerle genetik bağlantılı çalışmalarda üç genomik bölge saptandı, 3q13 [ETM1; Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) 190300], 2p22-24 (ETM2; OMIM 602134), ve 6p23 (ETM3; OMIM 611456) (24). Higgins ve ark. tarafından pür ET'li iki başka ailede ve ET-parkinsonizm –distoni ailesinde aynı gen haritalandı. ETM1 lokusu ilk olarak 16 İzlanda ailesinde bulundu ve FET1 olarak aynı zamanda isimlendirildi (27), geniş Çek–Amerikan ailesinin kromozom 2p22-24 üzerinde ETM2 lokusu bağlantısı gösterildi (83). Genom ilişkili ET çalışmalarında LINGO1 ve SLC1A2 intron variantları ilişkili bulundu. ET ailelerin de A265G HS1-bağlayıcı proteinin 3 geninin yerini alması (HS1-BP3) bildirilesine (28) rağmen, etkilenen aileler ve kontrollerin daha büyük bir dizi çalışma ET A265G polimorfizminin koseregasyonunu gösteren kanıt bulunamadı (29). Freddy Jeanneteau ve ark (2005) 30 Fransız ailesinden 23 ailesel ET hastasında D3 reseptör geninin (DRD3) 3q13.3'de sınırlandırılmış olan Ser9Gly gibi farklı bir şeklini bildirdiler (27). Gly-9 homozigot hastalarda heterozigot hastalara nazaran hastalık daha erken başlaması ve daha şiddetli olması ile prezente oldu (27). Reprodüksiyon çalışmasında 276 ET hastası ile 184 normal kontrol karşılaştırıldı ve Gly-9 variant ile ET'lerde daha erken başladı (27 Ser-9 varyantıyla karşılaştırıldığında Gly-9 varyantıyla dopamin aracılı sAMP cevabı artmış ve mitojen-ilişkili protein kinaz (MİPK) sinyali uzamıştı. Gly-p varyantıyla oluşan işlev kazancı Parkinson hastalığında tremora karşı etkin olan ilaçların genellikle ET tedavisinde neden

etkili olmadığını açıklayabilir ve ET hastalarında yeni terapötik seçenekler olarak DRD3 parsiyel agonistleri veya antagonistlerinin kullanılabileceğini düşündürür (27).

İspanyada, 2015’de 28 ailesel ve 62 sporadik ET vakasında yapılan genetik çalışmada sortilin düzensizliklerine rol oynayan SORT1 p.G171A mutasyonu identifiye edildi ve bu p75NTR ekspresyonu ile sortiline bağlanır ve nöronal hücre ölümüne sebep olur ve kolinerjik transmisyonu module ediyor (25). p75NTR aynı zamanda GABA’erjik trasmisyonu bozuyor ki, G171A mutasyonunda sortilin defisiti nörotansmitter azalmasına neden olur, sonuç olarak yüksek miktarda p75NTR ekspresyonu ile tremor ortaya çıkıyor (25).

Erken başlangıçlı ET hastalarında FUSQ290X geni tanımlanmış ve nadir görülen mutasyondur ve şimdiye kadar bir tek geniş ailede tanımlanmıştır (24).

ET hastaları içinde PH oluşma riski daha yüksektir. Bunun ET’nin klinik heterojenitesi ile ilişkili olduğu düşünülüyor. Alternatif olarak bu her iki hastalığın patolojik yolu ile de ilişkili olabilir. Alfa sinüklein (ailesel bağlantı PD geni) promoter polimorfizmi hem ET ve hem de PH ile ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda bu iki hastalık arasında genetik bağ vardır. Leucine-rich repeat kinase-2 (LRRK2) mutasyonlar ET başlangıçlı PH fenotipleri ile ilişkili bulunmuştur. Son çalışmalarda leucine-rich repeat and Ig domain containing 1 geni (LINGO1) ve leucine-rich repeat and Ig domain containing 2 geni (LINGO2) her iki hastalık için risk faktörü oluşturduğu belirtilmiştir. R1628P varyantında ET gelişme riski iki kat artmaktadır. PH’ı ile ET’nin genetik bağı gösteren diğer bir çalışma Unal Gulsuner ve ark tarafından yapılmıştır. Türkiye üniversitemizin de katılımı ile Anadolu da yapılan bu çalışmada 24 aileden bireyler ET için değerlendirilmiş ve kromozom üzerinde 3 bölge (2p13.1-p12, 14q32.13, ve 22q11) bulunmuştur. Bu bölgeler identifiye edildiği zaman yalnızca HTRA2 etkili varyant olarak bulunmuş. Ayrıca çeşitli kaynaklarda HTRA2 p.G399S kopya sayısı ile hastalığın fenotip derecesini ilişkili olduğu bulunmuştur. Yapılan bu çalışmada heterozgotlara göre homozigotlarda hastalık daha erken başlangıçlı ve daha şiddetli seyirli bulundu. Ayrıca bu hastalarda parkinsoniyen özellikler homozigotlarda daha erken yaşlarda başlarken heterozigotlarda 70’li yaşlarda ortaya çıktığı belirtildi.

## 2.6. KLİNİK

Esansiyel tremor etkilenmiş hastalarda farklı klinik ifadeleri ile heterojen durum olduğunun düşündürmüştür. O, kinetik ve postural tremorla karakterize olunup (30), üst ekstremitelerde frekansı 4–12 Hz alt ekstremiteler ve başta frekansı 2–8 Hz'dir (31). Tremorun amplitüdü ve vücut dağılımı hastalarda farklılık oluşturuyor. Neredeyse, hastaların % 90'da ön kolda tremor, %30 hastada baş tremoru, % 20 hastada ses tremoru, %10 hastada çene tremoru ve % 10 hastada alt ekstremitte tremoru oluyor (30).

Esansiyel tremorun kendine has sürekli olan tremor şekilleri mevcuttur: Kinetik tremor postural tremordan daha öndedir. Postural ve kinetik tremor daha yaygın olarak ön kol ve elde görülür (30). Burada belirli yönlerde belirli eklemlerde tutulum olur (mesela bilek tremoru metakarpal tremordan, bilek fleksiyonu ekstansiyondaki tremor supinasyon ve pransiyondaki tremordan daha belirgindir) (86). Esansiyel tremora benzer postural tremor PH %93'ünde ortaya çıktığı ve ipsilateral istirahat tremoru ile korele ancak başlangıç yaşı veya hastalık süresi ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (38). Bu açıdan ET ve PH birlikteliğinin tanınması zor olabilir. Çünkü bir hasta PH geliştirdiğinde postural tremor genellikle hastalığına bağlıdır ve bu nedenle PH semptomları olan bir hastada ET tanısı koymak zordur. Esansiyel tremorda olduğu gibi kolların öne uzatılması ile hemen görülenin tersine PH'nın reemergent tremoru genellikle saniyeler süren bir gecikmeden sonra belirir (39). Ayrıca PH ile ilişkili postural tremor çoğunlukla levodopaya yanıt verir oysa ET'da postural tremora yanıt vermez (40).

Kinetik tremor hareket sırasında oluyor (örneğin, çay içerken, parmak burun testi, yazma zamanı, ves.) (31). Kinetik tremorda amplitüd postural tremordan daha büyük olur. Bu faktörler yeme, içme, giyinme gibi günlük hayat aktivitelerinin zorlaştırıyor (31). İntansiyonel tremor (hedefe yaklaşırken olan tremor) takribi %50 vaka ortaya çıkıyor. Geç dönemde istirahat tremoru da eklenebilir (37). İstirahat tremoru geç belirti olarak % 20 vaka görünebilir (32). İstirahat tremorunun temelinde yatan mekanizma henüz tam olarak açıklanamamaktadır.

Baş, ses ve çene tremoru kraniyal tremorlardır ve genel olarak prevalansları hastalık ilerledikçe artar (34). İzole baş tremoru genel olarak ET spektrumunun bir

parçası olarak kabul ediliyor. Baş tremoru genellikle ekstremitte tremorundan daha hafif seyir ediyor (31), horizontal (yes-yes), vertikal (no-no) veya mikst tipte olabilir (36). Literatürde olan örneklerde mikst tip daha sık görülmüştür, bunu horizontal tip takip etmiştir. Yaşlı hastalarda veya 20 yılı aşkın tremoru olan hastalarda daha çok mikst tip ya da horizontal şekil görülmüştür (36). Bu açıdan bakıldığında mikst tip tremorun horizontal ya da vertikal tremorun devamı olarak düşünülüyor. Aynı zamanda mikst tip baş tremoru olanlarda total tremor skoru da yüksek bulunmuştur (36).

Çene tremoru %7,5 -%18 arasında rastlanıyor. Tremor ağzın açık olduğu zaman daha çok gözüküyor (örn: konuşurken). Tremor şiddeti değişken olmakla beraber kozmetik sorunlar yanı sıra hastalarda diş kırılmaları gibi hasarlar da görülebiliyor (34).

Diğer kranial ET'nin heterojen prezantasyonundan biri de esansiyel ses tremorudur. Yapılan geniş popülyasyon çalışmalarında ses tremorunun daha çok geç yaşlarda ortaya çıktığı belirtilmiştir. Sadece iki vakada 2. ve 3. dekatta ortaya çıkmıştır. Esansiyel tremorda ses tremoru kadın erkek aynı etkilendiği görülse de 2003 - 2013 yılları arası izole ses tremoru toplanan hastalarda takribi %80'ne kadar kadınlarda ağırlıklı olduğu görülmüştür (34). Bu çalışmalarda aynı zamanda orta hat tremorunun daha çok ileri yaş ve kadınlarda ortaya çıktığı görülmüştür. Ses tremorunda da diğer tremorlarda olduğu gibi alkolün etkisi ile düzediği belirtilmiştir. Bu açıdan sodyum oxybate ile tedavi edilen tüm hastalarda ses tremoru en az bir derecede azaldığını belirten gelişme olması şaşırtıcı değildir. Yapılan tek kör açık çalışmada sodyum oxybate  $\gamma$ -hidroksibütirik asitin doz bağımlı olarak ET'de tedavi edici olduğu görülmüştür. Hatta primidon ve propranolol cevapsız vakalarda tedavi yanıtı gözlenmiştir.

Dişli çark benzeri rijidite (Froment bulgusu) ET'li bazı hastalarda görülebilir. Bu bulgu parkinsonizmde görülen rijidite ile karıştırılmamalıdır (33). Esansiyel tremorda görülen hafif rijidite PH anlamına gelmez. Genel olarak ET'de kas tonusu normaldir ve anlamlı olacak bradikinezi yoktur (41).

Alkol etkisi geçince kötüleşmenin artmasına rağmen alındığı sırada tremor amplitudunu %50-90 azaltıyor ki, bu tanıda önemli ipucudur (30). Nadiren diğer

tremor çeşitleri de alkol alımıyla azalabilir. Tremorun ani başlangıçlı olması ve diğer patolojik nörolojik muayene bulgularının eşlik etmesi diğer tanıları akla getirmelidir. Özellikle, alkol kesilmesinde ortaya çıkan tremor ET'ye çok benzemektedir (41).

Esansiyel tremor sinsice gelişir ve yavaş ilerler, ilerlemesine neden olan faktörler bilinmemektedir. Esansiyel tremor her yaşta ortaya çıkabilir ancak başlama yaşı 2. ve 6. dekatta pik yapar (31). Tremor frekansı yaşla azalsa da amplitüdü artar (31).

En az %50 ET hastasında tandem yürüyüşünde anormallik vardır. Buna ilave olarak göz hareketlerinde küçük anormallikler, yürüyüş bozukluklarına eşlik edebiliyor ki, bu da serebellum etkilenmesini gösterir (33).

Son çalışmalar non motor semptomların varlığını ortaya çıkarmıştır. Bu açıdan minimal bilişsel değişiklikler, depresyon, anksiyete, sosyal fobi, koku ve işitme defisitleri normal kontrollere göre ET hastalarında daha sık saptanır. Hafif bilişsel etkilenme özellikle yürütücü işlev bozuklukları çalışmalarda dökümanite edilmiştir (84,85). Bu çalışmalarda ilk olarak demansın geç başlangıçlı ET hastalarında iki kat fazla rastlanma olasılığı gösterildi. Bu açıdan geç başlangıçlı ET erken başlangıçlıya nazaran demans açısından risk faktörüdür. İspanyada yapılan bir çalışmada %83,9 hastada tremorun demanstan önce başladığı belirtilmiş ve bu sonuç ET'nin demansa yol açma olasılığını düşündürmektedir (33).

Anksiyete, depressif semptomlar ve sosyal fobi ET hastalarında normal kontrollere göre daha yaygın görülmüştür. Son yapılan çalışmalarda kontrol grubuna göre daha sık rastlanan depresyon ET hastalarında motor belirtilerden önce ortaya çıktığı prospektif analizlerle gösterilmiştir (izlemlerde depresyon hastalarında ET geliştiği gözlenmiştir). Depresyonun aynı zamanda Parkinson ve Huntington hastalıklarının motor özelliklerinden önce ortaya çıktığı da bilinmektedir (33). Ayrıca migren tipi baş ağrısı, olfaktör ve işitme sorunları esansiyel tremorlu hastalarda daha fazla olduğu görülmüştür (42;43;44).

**Tablo 1.** Esansiyel tremorda tremorun vücut bölümlerine göre dağılımı (13)

<b>Etkilenen vücut parçası</b>	<b>%</b>
Eller	85-95
Baş	35-45
Ses	15-20
Bacak	10-15
Gövde	<5
Dil	<5

Esansiyel tremor tanısı koymada ve tanıyı dışlamada bize yardımcı olacak bazı klinik özellikler.

**Esansiyel tremor tanısını düşündürecek klinik özellikler:**

- 1- Ellerin veya ön kolun bilateral, simetrik kinetik tremorun eşlik ettiği veya etmediği postural tremoru
- 2- Anormal postürün eşlik etmediği izole baş tremoru
- 3- Froment bulgusu dışında diğer nörolojik muayene bulgularının normal olması,
- 4- Pozitif aile öyküsü
- 5- Alkol alımıyla tremorun yatışması.

**Esansiyel tremor tanısını dışlamaya katkıda bulunan özellikler:**

- 1- Ani başlangıç,
- 2- Tremor yapıcı ilaç kullanımı veya madde kullanımının sonlandırılması,
- 3- İstirahat tremoru, bradikinezi, rijidite, unilateral tremor, distoni, bacak tremoru,
- 4- Önemli yürüyüş bozukluğu.



## 2.7 AYIRICI TANI

### 2.7.1. İlaç Kullanımı

Bir grup ilaç tremora yol açabiliyor (46). Bazı ilaçların alımını takiben, bazı ilaçların intoksikasyonlarda ve bazı maddelerin de kesilmesiyle çeşitli tremor tipleri ortaya çıkabilir. İlaç ilişkili tremor tanısı konulması için diğer tremor nedenleri dışlanmalıdır. Bu açıdan ayırıcı tanıda anamnezin yeri önemlidir. İlk olarak tremorun ne zaman başladığı önemli bilgidir (47). İlaç alınandan genellikle hemen sonra değil de bir kaç ay sonra tremor tedricen başlar. Diğer önemli nokta, ilaç dozu ile tremor şiddeti ilişkisidir, ilaç dozu arttıkça tremor şiddeti de artar (47). Üçüncü olarak da ilaç kesimi tremorun şiddetini azaltması ve düzelmesine sebep olmalıdır. Sonuç olarak ilaç kesimine rağmen tremor kötüleşiyorsa ET ya da PH gibi diğer nedenler araştırılmalıdır. Baş tremoru, ekstremitre tremoru gibi ilaçla ilişkili bulunmamıştır (47). İlaç ilişkili tremorun sebebi tam bilinmemekle birlikte fizyolojik tremorun artmış formu olarak düşünülmektedir. Sempatomimetikler ve trisiklik antidepresanların kullanımı sonucu fizyolojik tremorun artmış bir şekli olarak ortaya çıkan tremor en sık görülen şeklidir. Bu tip tremor benzodiazepin kullanımıyla yatıştırılabilir. İlaçlar tremorun tüm tiplerini oluşturabiliyor (46). İlaçlar tek bir tremor tipi oluşturduğu gibi kombinasyonlar halinde de tremor oluşturabiliyorlar. Bu açıdan birkaç ilaç örnek gösterilebilir. Örneğin, amiodoron - doz bağımlı geri dönüşümlü postural tremor yaparken, salbutamol postural ve intansiyonel, cytarabine, thalidomide postural, intansiyonel ve istirahat tremoru, metoklopramid postural ve istirahat, siklosporin postural ve intansiyonel tremor, haloperidol ve tetrabenazin postural ve istirahat tremoru yapar. Lityum kullanıldığı zaman ellerde 8-12 Hz'lik postural tremora yol açabilir. Bu ilacın serum konsantrasyonu ile doğrudan ilişkilidir. Lityum toksisitesinde serebellumda hasar oluşur. Postural ve intansiyonel tremor ortaya çıkar. Valproik asit alan hastaların başlangıçtan 12 hafta sonra yaklaşık % 25'inde postural ve istirahat tremor oluşur. İlacın dozunun azaltılmasıyla tremor hafifler. İlaç ilişkili tremor tedavisinde ilk olarak ilacı tremor yan etkisi olmayan bir ilaçla değiştirmek ya da dozu azaltmak lazımdır. Buna rağmen tremor devam ederse tedaviye propranolol eklenebilir (46).

**Tablo 2.**Tremora yol açan ilaçlar

<b>İstirahat tremoru</b>	<b>Postural tremor</b>	<b>İntansiyonel termor</b>
Metoklopramid, nöroleptikler (haloperidol), trifluperazine trisiklik (amitriptyline) SSRI'lar, lityum, valproik asit tetrabenezin cytarabin, thalidomide	Amiodoron (Cordorone), amfetamin, betaadrenerjik agonistler (Albuterol), kafein, kalsitonin, kokain, siklosporin, dopamin, lityum, prokainamid, SSRI'lar, tetrabenezine steroidler, teofilin, tiroid hormonları (levothyroxine) trisiklik (amitriptyline) anti-depresanlar, valproik asit cytarabine, thalidomide	Kronik alkol kullanımı, lityum toksititesi siklosporin cytarabine, thalidomide

### **2.7.2. Parkinson Hastalığı**

Parkinsonizm altı kardinal bulgunun kombinasyonu şeklinde ortaya çıkan bir sendromdur: İstirahat tremoru, rijidite, bradikinezi, postural refleks kaybı, fleksiyon postür ve donma. Klinik olarak kesin olası ve muhtemel parkinsonizm tanımlamak için bunları kombinasyonu kullanılır. Hasta bradikinezi ve istirahat tremorundan iki puan alırken diğer bulgulardan bir puan alır. Hastanın toplam üç puan alması parkinsonizm olduğu anlamına gelir. Parkinsonizm en sık görülen biçimi ilk defa James Parkinson tarafından 1817'de tanımlanan Parkinson hastalığıdır (PH). PH'nın prevalansı 200/100000 civarındadır. Altmış beş yaşın üzerindeki insanların yaklaşık %1'de saptanır. Erkeklerde 2/3 olarak daha sık olarak rastlanmıştır (48).

**Tablo 3.** Esansiyel tremor ve Parkinson hastalığında ayırıcı tanı

	<b>Esansiyel tremor</b>	<b>Parkinson hastalığı</b>
Tremor tipi	Postural/kinetik bazen istirahat tremoru	İstirahat/postural nadiren kinetik
Başlangıç yaşı	Bimodal 15-20, 50-70	55-65
Simetri	Bilateral	Unilateral
Frekans	4-10	4-6 istirahat (nadir), 4-10 postural
Aile hikayesi (%)	50	10
Alkole yanıt	+++	0
Antikolinerjiklere yanıt	0	++
Primidona yanıt	+++	0
Levodopaya yanıt	0	+++
Propranolola yanıt	+++	+
Emosyonel stresle kötüleşme	Evet	Evet
Etkilenen vücut bölümü	Eller>baş>ses>nadiren bacaklar	Eller>bacaklar>nadiren baş ve ses
Bradikinezi	Yok	var
Rijidite	Fromentle hafif derecede ortaya çıkabilir	var
Postural tremor	Var	var

0 yanıt yok, + düşük yanıt, ++ orta yanıt, +++ iyi yanıt

### 2.7.3. Fizyolojik Tremor

Fizyolojik tremor bilateral, küçük amplitüdü, yüksek frekanslı (7 Hz gibi) postural tremordur (49).Fizyolojik tremorun amplitüdü çıplak gözle görülmeyecek kadar küçük olduğu için tanıda yardımcı testlere ihtiyaç var (49).Bunun için uzatılmış elleri üzerine kağıt koymakla ya da lazer fenerini uzağa tutturmak gibi. Bu kas germe reflekslerinin içsel frekansını yansıtır (49).Fizyolojik tremor gözle görünür hale geldiğinde artmış fizyolojik tremor denilir. Olivoserebellar sistem içindeki spontan aktivitenin sonucu olabilir. Miyokart kasılması (ballistokardiogram) ile oluşan vücut vibrasyonu, kas-iskelet sisteminin rezonans özelliği, motor nöron ateşlenmesi, kas beta reseptör aktivitesinin durumu ve gerilme refleksi gibi periferik faktörlerden etkilenir (51).Belli durumlarda kuvvetlenebilir. Ses ve ekstremitte tremoru fizyolojik tremorda görülürken baş tremoru gözlenmez. Hipoglisemi, hipertiroidi ve etanol yoksunluk sendromu da dahil olmak üzere çeşitli metabolik bozukluklar fizyolojik tremoru görünür hale getiriyor. Ayrıca ilaç ilişkili tremor da genel olarak düşük amplitüdü olduğu için muhtemel benzer mekanizmaya sahiptir. Bu açıdan beta adrenerjik agonistler, kafein, karbamazepin, epinefrin, fluoksetin, haloperidol, hipoglisemik ajanlar, lityum, metilfenidat, pseudoefedrin, terbutalin, teofilin, tiroid hormonları, trisiklik antidepresanlar, valproik asit siklosporin tarafından indüklenebiliyor (49). Hastanın rutin biyokimya ve hemogram incelemesi, tiroid fonksiyon testleri ve ilaç kullanımının araştırılması tanıya yardım eder. Tedavide düşük doz propranolol (10 mg -60 mg) ve benzodiazepiller etkilidirler (52).

### 2.7.4. Primer Ortostatik Tremor

“Titrek bacaklar sendromu “ diye bilinen ‘ortostatik tremor’ (OT) terimi ilk defa 1984 de Heilman tarafından bildirilmiştir. Daha önceleri de 1970 de Pazzaglia ve ark. tarafından bildirilmiştir. Ortostatik tremor ayakta olduğu zaman tremorun ortaya çıktığı, oturma ve yürüme sırasında tremorun hafiflediği nadir tremor varyantlarından. Tremorun frekansı nörofizyolojik olarak ayaklarda, gövdede ve bazen kollarda 13-18 Hz olarak kayıt edilir. Ortostatik tremor idyopatik ve sekonder olabilir. İdyopatik OT primer OT olarak adlandırılır. Esansiyel tremordan farklı olarak OT alkol ve propranololle iyileşmez. Klonozepam hem idyopatik hem de sekonder

OT’de en olası ilk tercih ilaç olarak görülüyor (53). İlaça yanıtızsız seçilmiş hastalarda cerrahi son seçenek olabilir (53).

#### **2.7.5. Distonik Tremor**

Distonik tremor distoninin klinik spektrumunun bir parçasıdır. Distonik tremor distoninin diğer özellikleri ile birlikte rastlandığı gibi izole olarak da görülebilir. Klinik özellikleri göz önünde tutularak ET düşünülerek yanlış tanı alabilir. Bu açıdan dikkat edilmesi noktalar tremorun pozisyona ve ödeve spesifik olması distoni lehine bulgulardır. Diğer bir önemli ipucu tremorun frekansının düşük olması, ekstremiteleri ünilateral tutması ve düzeltici dokunuş ile tremorun azalmasıdır (örn: elde olan tremorun çeneye dokunmakla azalması gibi) (54).

#### **2.7.6. Görev Spesifik Tremor**

Spesifik motor aktivite sırasında görülür. Primer yazıcı tremoru göreve özgü tremordur. Tremor sadece yazı yazma sırasında elde gözlenirken, diğer başka görevler sırasında gözlenmez. Tremor frekansı (4-8 Hz) ET ile benzerdir ve olguların %30 ile %50 ‘sinde alkol kullanımı ile rahatlama gözlenir. Altta yatan mekanizma tam belli olmamakla beraber bu tremor tipinin ET ya da distonik tremorun bir varyantı olduğu düşünülmektedir ki bazı ailelerde her üç durum mevcuttur. Tedavisinde propranolol primidon ve antikolinerjikler kullanılıyor. Lokal botulium enjeksiyonun da faydalı olduğu gözlenmiştir (52).

#### **2.7.7. Holmes Tremoru (Rubral Veya Mezensefalik Tremor)**

Holmes tremoru nadir bir tremor olup, az sayıda vaka sayısı rapor edilmiştir. Holmes tremoru, istirahat, postural ve intestinal tremorun birlikteliği ile giden, geniş amplitüdü, üst ekstremitelerin proksimal ve distal tutulumu ile karakterize nadir tremor sendromudur. Tremor frekansı 4.5Hz’den düşüktür ve bazen düzensiz olabilir. Genel olarak tutulan üst ekstremitede ipsilateral olarak dismetri ve disdiadokinezi görünür.

Serebro vasküler olay (SVO) veya travma gibi nedenlere bağılı beyin sapı lezyonları tremora neden olabilir. Tremor aynı zamanda hemiserebellar tremoru olan hastalarda da rapor edilmiştir. Tremor SVO'dan 1-24 ay sonra ortaya çıkar. Holmes tremorunda dopaminerjik (nigrostriatal lifler) serebello- talamik/serebello-olivar yolların etkilendiğı patoanatomik ve PET verileri ile gösterilmiştir. Serebello –talamik yolların hasarı kinetik ve postural tremora sebep olabileceğı gibi nigrostriatal yolların hasarı istirahat tremoruna sebep olur (55).

### **2.7.8. Wilson Hastalığı**

Wilson hastalığı (WH) beyin ve karaciğer hücrelerinde bakır toplanması ile giden monogenetik otozomal resesif herediter hastalıktır. Hastalığın geni 13. kromozomun uzun kolundadır, bu gen bakır taşıyan P-tip ATP'az genini kodlamaktadır. Şimdiye kadar 500 den çok ATP7B mutasyonu identifiye edilmiştir. Hastalığın prevalansı 1:30000 olarak belirtilmiştir.

Hastalık genellikle 10-20 yaşlarda başlar, nörolojik semptomlar hastaların 2/3 de görülüp genel olarak 2. ya da 3. dekatta başlar. Ancak 70 yaşın üzerinde ve aynı zamanda çok genç yaşlarda (9 aylık çocukta) başlayan vakalar da bildirilmiştir (56).

Bazal gangliyonlara çöken bakırın yarattığı işlev bozukluğu sonunda tremor, distoni, rijidite, akinezi gibi değışik ekstrapiramidal bulgular ortaya çıkabilir. Wilson hastalığında tremor en sık görülen bulgudur. Tremor ekstremitelerin hem distalini hem proksimalini tutabilir ve ampitüdü değışkendir. İstirahat, aksiyon veya postural tremordan her biri tek başına görülebildiğı gibi birlikte de ortaya çıkabilir. Wilson hastalığında sık görülen tuhaf bir tremor şekli kolların proksimalinde lokalize yüksek amplitüdü tremor ve en iyi 'kanat çırpma' terimi ile tanımlanır. Bu tremor ile dizartri birlikteliğı WH'ı şiddetle destekler (56). En yaygın olan tremor irregular ve atma benzeri distonik tremordur. Piramidal bulgular nadirdir. Psikiyatrik semptomlar tedavi olmuş ya da olmamış hastalarda gözlenebilir. Yüzde 20 hastada psikiyatrik semptomlar WH tanısı almadan önce başlayabilir (56).

### **2.7.9. Serebellar Tremor**

Serebellar tremor terimi klasik spinoserebellar ataksi yanı sıra serebellumun diğer hastalıklarında oluşabilen tremoru tanımlamak için kullanılıyor. Esansiyel tremor olan hastalar incelendiği zaman serebellar disfonksiyonlar gözlenmiştir. Klasik serebellar tremor aksiyon tremorudur ve kinetik tremorun hareketin sonuna doğru giderek kötüleşmesi ile karakterizedir (intansiyonel tremor). Tremor oldukça yavaştır (3-4Hz), unilateral ve bilateral olabilir, parmak-burun-parmak manevrasında hedefi aşma gözlenir. Hastalarda tremorla birlikte diğer serebellar bulgular: Anormal göz hareketleri, dizartri, kesintisiz görevlerden (örneğin, daire çizimi ve yürüyüş gibi) ayrı motor görevlerin zamanlama kontrolü (parmakla vurma gibi) ile ilişkili olabilir, yürüme ataksisi ve hipotoni izlenir. Medikal tedavinin etkisi kısıtlı olsa da serebellar tremorda kullanılmaktadır. Serebellar tremor için en etkili tedavi talamik DBS'dir. Hastalarda BBT veya MRG yapılmalıdır (52), BOS incelemesi, alkol ve ilaç kullanımını olup olmadığının araştırılmasıdır (57).

### **2.7.10. Psikojen Tremor**

Psikojen tremorun organik tremordan ayırıcı tanısı zor olabilir. Psikojen tremoru organik tremordan ayırmak için bazı özellikleri göz önünde bulundurmak lazımdır. Bu özellikler tremorun ani başlaması, spontan remisyonu, tremorun karakterinin değişmesi (istirahat, postural, intansiyonel), amplitüd ve frekans değişimi, hastanın dikkatini dağıtıldığı zaman azalması, dikkatinin arttığı zaman artması, başka nörolojik belirtinin olmaması, klinik tutarsızlık, hastanın yardımcı sağlık mesleklerinde olması, mahkeme ya da tazminat bekleme, çoklu somatizasyon belirtmesi, birden çok tanı konulamayan durum olması, laboratuvar ve radyolojik kanıt olmaması, psikiyatrik hastalığının olması, sekonder kazanç ve geçmişte bildirilen fonksiyonel bozukluklar olması, plaseboya cevap vermesi, statik seyir, antitremor ilaçlara yanıtızsız olması olarak nitelendirilebilir (58).

### **2.7.11. Periferik Nöropatlere Sekonder Gelişen Tremor**

Çeşitli kazanılan ve ailesel nöropatilerde ön kolda düşük ve orta şiddetli postural ve kinetik tremor gözlenebiliyor. Bazı nöropatilerde (IgM demiyelizan paraproteinemi nöropati) %90 hastada böyle tremor rapor edilmiştir. Anamnezde nöropati olan uzuvlarda titreme olduğunu belirtiyorlar. Muayenede periferik nöropati duyuşal defisit güçsüzlük ve zayıflık ile karakterize oluyor ve titrek olan uzuvlarda derin tendon reflekslerinde azalma ya da kayıp görünüyor. Ancak güçsüzlüğün şiddeti ile tremorun şiddeti korele bulunamamıştır. Nöropati zayıflık felç noktasına kadar ilerlediğinde tremor kayıp olur. Altta yatan mekanizmalar farklıdır ve merkezi yanı sıra periferik bileşenleri de içerebilir. Eğer tremor immunoglobulin aracılı hastalığa bağlı ise o zaman IV immunoglobulin, siklofosamid veya afarez tedavide kullanılabilir. Nöropatik tremor tedavisinde pregabalinin (450 mg /d kadar) faydalı olduğunu destekleyen bildiriler vardır (52). Nöropatik tremor Charcot-Marie-Tooth hastalığı hastalığında sıklıkla görünüyor.

### **2.7.12. Ritmik Kortikal Myoklonus**

Ritmik myoklonus birkaç yazar tarafından ileri sürülmüş olup merkezi sinir sisteminden kaynaklanan düşük frekanslı, genellikle 5 Hz'in altında, düzensiz veya ritmik, aralıklı kısa kas sıçramalarıdır. Ritmik myoklonusu tremordan kesin olarak ayırt etmek zordur. Bazen bu sıçramalar arasında duraksamalara neden olur ki, bu ayırıcı tanıda önemli ipucudur.

Kortikal tremor ritmik myoklonusun özel bir formu olarak kabul edilir, yüksek frekanslı, düzensiz, tremor benzeri postural ve aksiyon myoklonusu olarak ortaya çıkar. EEG de ortaya çıkan dikenler ve dev somatosensorial potansiyellerin olması myoklonusun tipik özelliklerini taşır.

## **2.8. ESANSİYEL TREMORDA TANI**

Esansiyel tremor tanısı hikaye ve nörolojik muayene ile konur. Hastalığın tanınmasına yardımcı olacak biyolojik gösterge veya görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır. Serum elektrolitleri, tiroit fonksiyon testleri, BUN, kreatin, karaciğer fonk-



siyon testleri, B12 seviyesi ve serüloplazmin ayırıcı tanıda yardımcı olur. Esansiyel tremoru olan hastalarda BBT ve MRG normal sınırlardadır. Görüntüleme tetkikleri beynin yapısal, inflamatuvar hastalıklarının düşünüldüğü durumlarda ayırıcı tanıda kullanılabilir.

## **2.9. ESANSİYEL TREMORDA KİŞİLİK ÖZELLİKLERİ**

Esansiyel tremorda kişilik özellikleri az araştırılmış bir konu olup, literatürde vaka bazında birkaç bildiri mevcuttur. Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) ölçeği 2004 ve 2012 de yapılan çalışmalarda uygulanmış ve ET hastalarında normal kontrollere göre zarardan kaçınma skoru yüksek bulunmuştur. Bu araştırmaların sonucuna göre ET hastaları pesimist bulunmuşlar, onlarda kötü bir şey olacak ya da başarısız olma endişeleri gözlenmiştir. Her hangi bir olayın uzak sonuçlarını düşünerek küçük düşürücü durumlardan kaçınmışlar. Ayrıca düşük enerjili ve astenik tip insanlar olarak tanımlanmışlar. Küçük bir hastalıktan iyileşme ya da stresle baş etme süreci bu hastalarda uzamış olarak bulunmuştur (57).

## **2.10. ESANSİYEL TREMOR İLE İLİŞKİLİ ÖZÜRLÜLÜK**

Mevcut çalışmalar daha çok ET hastalarında tremor nedeni ile günlük fonksiyonlarının ve ayrıca morallerinin etkilenmesine odaklanmıştır. Diğer bir grup çalışmalarda da ET’de kognitif etkilenmenin, işleme bozukluğunun, yürüme zorluğu ve inbalansının fonksiyonel sonuçlarını göstermiştir. Ayrıca depresyon, sosyal fobi, anksiyete gibi durumlar da özürllülüğe katkıda bulunmuştur.

Esansiyel tremor hastalarının %15 ile %25’i erken emekli olmak zorunda kalıyorlar ve %60’ın tremorun onu etkileyemeyeceği bir iş başvurusunda bulunuyor ya da iş değişikliği istiyor. Şiddetli tremoru olan hastalar yemek, giyinmek gibi temel günlük aktivitelerde yardıma ihtiyaç duyuyor. Esansiyel tremor tanısını koyar koymaz fonksiyonel özürllülük üzerine yoğunlaşmalı, derhal hastanın tedaviye ihtiyacı olup olmadığını değerlendirmeliyiz. Baş tremoru olan bir kişi sosyal ortamlarda bulunmaktan utanabilir ve bu durumun hastada yarattığı anksiyete tremoru daha da artırabilir. Baş ve ses tremoru farmakolojik tedaviye daha az yanıtı olduğundan psiko-

sosyal özürllüğe daha fazla neden olurlar (58). Bunların tedavisinde botulinum toksini son derece etkilidir.

Klinik özürllük şiddetini değerlendirmek için kullanılan çeşitli ölçekler vardır. Bunlar arasında WHİGET'nin (**Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor**) geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (77).

### **2.10.1. WHİGET Tamı Kriterleri**

#### **KESİN ET:**

1. Muayenede en az bir kolda 2+ postural tremor olmalı
2. Muayenede mutlaka en az dört görevde 2+ kinetik tremor veya
3. Bir görevde 2+ kinetik tremor ve bir diğer görevde 3+ tremor olmalı
4. Eğer tremor dominant elde ise bunun en az bir günlük yaşam aktivitesini (yemek yeme, içme, yazı yazma, elleri kullanma) etkilemesi gerekir. Eğer dominant elde tremor yoksa bu madde geçersizdir
5. İlaç kullanımı, hipertiroidizm, alkol veya distoni potansiyel etiyolojik faktör olmamalı
6. Psikojen olmamalı

#### **MUHEMEL ET:**

- 1a veya 1b mutlaka var olmalı ek olarak 2 ve 3 mutlaka olmalı
1. Muayenede kollarda 2+ bir tremor olabilir veya olmayabilir kesin ET'deki 2. maddenin aynısı muayenede baş tremoru varlığı
  2. Dominant eldeki tremor en az bir günlük yaşam aktivitesini etkileyebilir veya etkilemeyebilir
  3. İlaç kullanımı, hipertiroidizm, alkol veya distoni potansiyel etiyolojik faktör olmamalı
  4. Psikojen olmamalı

## 2.10.2. Esansiyel Tremor Tanı Kriterleri: (The Consensus Criteria of the Movement Disorders Society) (70)

### 1. KESİN ET:

#### A. Dahil olma:

1. El ve ön kollarda, görülebilir ve persistan kinetik tremorun eşlik ettiği veya etmediği bilateral postural tremor ve beş yıldan uzun süredir bulunması.
2. Tremor bazen üst ekstremitelerden ziyade vücudun diğer bölgelerinde olabilir.
3. Tremor asimetrik, değişken amplitüdü olabilir ve tremor özürllülüğe yol açabilir veya açmayabilir

#### B. Dahil olmama:

1. Froment bulgusu hariç olmak üzere nörolojik belirtiler
2. Belirgin artmış fizyolojik tremor nedenleri
3. Tremor yapan ilaçlara son zamanlarda veya devamlı olarak maruziyet
4. Periferik veya santral sinir sistemine direkt veya indirekt travma
5. Tremorun psikojenik orijinlerinin klinik kanıtı veya öyküsünün olması
6. Basamak basamak giden veya aniden ortaya çıkan bozulmanın kanıtlarından kesin olması

## 2.11. TEDAVİ

Esansiyel tremor tremorun şiddeti, onun özürllülük oluşturması, ya da hastanın hayat kalitesini bozuyorsa tedavi edilmelidir. Hastaları tedavi edilebilirliğine göre dört kategoriye bölmüşler (59).

- (1) Hafif titreme, her hangi bir psikolojik ve fonksiyonel yetersizlik veya özürllülük oluşturmuyor ki bu durumda tedaviye gerek yok.

- (2) Hafif ve orta şiddetli tremor: Özürlülük sosyal ortamlar veya toplum önünde konuşma gibi stresli durumlarda artan tremorla oluşuyor. Hastalar bu gibi durumlarda kısa süreli tedavi edilebilir.
- (3) Tremor sebebi ile devamlı özürlük veya yetersizlik oluşan hastalar. Bu hastaların günlük yaşam aktivitelerini iyileştirmek için devamlı tedaviye ihtiyaçları vardır.
- (4) Uygun tedaviye rağmen tremorun özürlülük oluşturduğu durumlarda alternatif tedaviler düşünülmelidir.

Görüldüğü gibi hastalarda tedavinin başlanma sebebi hastanın günlük yaşam kalitesinin yükseltmeğe yöneliktir. Hastalığı modifiye edici etkisi olmadığından ET tedavisi kısa süreli ya da sürekli tedavi şeklinde planlanabilir (59).

Antitremor ilaçların tremorun üzerinde iyileştirici etkisi tremorun frekansına etki etmeden, amplitüdü azalttığı için ortaya çıkar. Ancak amplitüdde azalma her zaman işlevde iyileşmeye dönüşmez.

Esansiyel tremorda ilaç tedavinin bilimsel temeli kısıtlıdır. Tedavide kullanılan ilaçların büyük bölümü rastlantı eseri bulunmuşlar (60). Esansiyel tremor tedavisinde kullanılan ilaçlar içinde primidon ve propranolol en etkili tedavi olarak gösterilmiştir (59).

Tremor tedavisinde kullanılan ilaçlar aşağıdaki gibi sınıflandırıldı (59)

- (1) Anti-konvülsanlar,
- (2) Beta-adrenerjik blokörler
- (3) GABAergic ajanlar
- (4) Kalsium-kanal blokörleri
- (5) Atipik nöroleptikler

Beta-adrenerjikler el tremorunu doz bağımlı olarak %50-%70 azaltıyor (61). Antitremor ilaçlardan propranolol 1967'de FDA tarafından onaylandı ve hala ET'de ilk tercih ilaç olarak kullanılmaktadır. Esansiyel tremor ve artmış fizyolojik tremor tedavisinde en etkin ilaçtır.

Beta- blokörlerin etki mekanizmaları tam bilinmemekle birlikte, bu ilaçların kısmen de olsa periferik reseptörler üzerinden etki gösterdikleri düşünülmektedir. Örneğin, suda çözülen sotalol arotinolol gibi beta blokörlerin SSS'e geçişleri az olsa da propranolol kadar etkili oldukları gözlenmiştir (61). Santral sinir sistemi üzerinde etkisi iki saatten kısa sürdüğü göz önünde bulundurularak bu açıdan tremor tedavisinde propranololun uzun etkisi kas-iskelet sistemindeki beta reseptörler üzerinden etki mekanizması ile izah edilmiştir (61).

Propranolol baş tremorunda el tremoruna göre daha az etkindir (87).Günlük doz 60 mg ile 800 mg arasında değişmektedir (ortalama 182,5 mg /gün) (60). Doz ayarlanması bireyseldir ve tremor kontrolü ile yan etkiler göz önüne alınarak yapılır. Propranolola bağlı yan etkiler %66 olarak görülmektedir (60).Yaygın yan etkileri arasında semptomatik hipotansiyon, bradikardi, güçsüzlük, erektil disfonksiyon, uyku- kululuk, sedasyon gösterilmektedir. İlacın yan etkileri nedeni ile bırakılma oranı %20 olarak gösterilmiş, bu da 120 mg'ın üstü dozlarda gözlenmiştir (60).Depresyon açısından bakıldığında 42 makalenin ele alındığı bir çalışmada propranolol kullananlarda depresyonda artışında anlamlı artma gözlenmemiştir. Beta blokörler bronko- konstrüktif etkilerden dolayı astımı olan hastalarda ve semptomatik bulguları maskelediği için insülin –bağımlı diyabeti olan hastalarda ve atrioventriküler blokta kontrendikedir.

Esansiyel tremor tedavisinde kullandığımız diğer ilk tercih ilacımız primidondur. Primidon antikonvülsan olup, phenobarbital ve phenyllethylmalonamide (PEMA) metabolize olur (60). Ancak primidon tek başına bu iki metabolitinden tremor üzerinde daha etkindir (60) Primidonun antikonvülsan etkisi tam olarak bilinmemektedir. Primidon nöronların yüksek frekanslı ardı sıra ateşlemelerini düşürür ve sodyum ve kalsiyum transmembran hareketini değiştirir (60). Primidonun ET'de etkinliği 1981 yılında rapor edildi. Birçok çift –kör plasebo kontrollü çalışmalar yapıldı ve günlük 50 mg ile 1000 mg arasındaki (ortalama 500 mg/gün) dozlarda tremoru azalttığı belgelendi (60).Ortalama bazal verilerle tremoru %70 azalttığı gösterilmesine rağmen çok çalışmada %50 azalttığı bildirilmiştir. Primidonun yan etkileri oldukça yaygındır ve %22 ile %77 vakada ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda 50 mg/gün gibi düşük dozda bile konfüzyon, bulantı, ataksi gibi yan etkilerle karşılaşılabilir. Bu akut reaksiyonlarda kaçınmanın yolu ilacı çok düşük dozlarla titrasyonun

sağlanmasıdır. İlave olarak uyuşukluk, yorgunluk, baş dönmesi gibi yan etkiler yüksek günlük dozlarda ve yaşlı hastalarda daha sık görülebilir. Hastalar ve hasta bakıcıları primidon kullanımının depresyonu kötüleştirdiğini ve suisidal riski artırdığını belirtmişlerdir (60). Primidon düzenli olarak günde bir, iki ya da üç defa verilebilir, etkisi belli bir sürede ortaya çıkar. Birçok çalışmada primidonun intremittant tedavi için uygun olmadığı gösterilse de ilacın anksiyete gibi tremoru artıran durumlarda kısa süreli kullanıla bileceğini destekleyen çalışmalar da vardır (59).

İkinci tercih ilaçlar olarak benzodiazepinler, gabapentin, pregabalin ve topiramamat kullanılabilir (60).

**Benzodiazepin:** Benzodiazepinler direkt olarak GABA reseptör kompleksine bağlanarak klorür ionlarının akışını başlatır ve sonuç olarak hücre membranı hiperpolarize olur, aksiyon potansiyeli inhibe edilir. Bu ankisyolitik, antikonvulzan, sedatif ve kas gevşetici etkileri oluşturmaktadır. Alprozolamin çift-kör, çapraz çalışmalarda ortalama doz 0,75 mg /gün olmakla 0,125 mg dan 3 mg/ gün arası tremoru azalttığı gösterilmiştir. Kısa süreli çalışmalarda sedasyon yorgunluk gibi yan etkiler %50 hastada yaygın olarak rapor edilmiştir. Klonazepam karışık sonuçlar göstermiştir bir çalışmada 4 mg/gün tremorda her hangi iyileşme sağlamamıştır. Benzodiazepinlerin olası yan etkileri tolerans, bağımlılık, ilacı kötüye kullanma, yoksunluk belirtileri, sedasyon, kognitif bozukluk, düşme ve olası ilaç etkileşimlerini içerir.

Gabapentin ve pregabalin Ca kanallarının alfa 2 delta subnitinin agonistidir. Alfa 2 delta subnitine bağlanarak özellikle glutamatın transmisyonunu engeller (61).Gabapentinin çift kör plasebo kontrollü ve propranolol gibi ilk tercih ilaçlar ile çapraz çalışmaları mevcuttur. Bunlar küçük çaplı çalışmalar olup, karışık sonuçlar vermektedir,1200 mg ile 3600 mg değişen dozlarda önerilmektedir (60).

Pregabalin için de aynı şekilde çalışmalardan mikst sonuçlar vardır, ortalama doz 286 mg/gün olarak ve maksimum doz 600 mg/gün olarak klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Yan etkilerden kaçınılma amaçlı 25 mg'dan başlayıp günde iki defa uygulanmakta ve titrasyonunun yavaş yapılması önerilmektedir.

**Topiramamat:** Topiramamatın etki mekanizmaları içerisinde voltaj bağımlı sodyum kanallarının blokajı, GABA A reseptörlerinde GABA aktivitesinin artırılması, AMPA/kainat reseptörlerinin antogonize etmesi ve karbonik anhidraz enzimini inhibe

etmesi vardır. Bu mekanizmalar antikonvülsan etki oluşturmakla birlikte bilinmedik bir şekilde tremor üzerine de etki oluşturmaktadır. Topiramate ET’de monoterapi gibi de adjuvan tedavi gibi de kullanılabilir. Parestezi, dikkat dağınıklığı, kusma, somnolans, yorgunluk, keyifsizlik, kilo azalması, iştahsızlık, konfüzyon, tat değişiklikleri, psikomotor yavaşlık gibi yan etkileri vardır. Ayrıca ilacın depresyon ve suicidal davranış riskini artırdığı, nefrolitiaz ve akut kapalı açılı glokomda tabloyu kötüleştirme bildiğine dikkat edilmelidir. Tipik olarak 25 mg/ gün olarak tedaviye başlanıyor tedricen bir haftada 25 mg’dan 50 mg çıkılıyor. Günlük izin verilen en yüksek doz 400mg /gündür, ancak hastalar bunu tolere edemeyebilir.

Morita ve ark. 2015 de zonisamid ile aratinolölü karşılaştırmışlar, açık-etiketli, çapraz bir pilot çalışmada Fahn-Tolosa -Marin klinik Değerleme Ölçeği kullanılarak 14 hastada başlangıçta ve her iki ilacın uygulanmasının ardından ikinci haftada her iki ilaç da anlamlı ve benzer antitremor etki gösterdiği ancak zonisamidin ses, yüz, dil ve baş tremorları için daha etkin olduğu gösterildi.

Üçüncü tercih ilaçlarımız Ca kanal blokörleri ve klozapindir. Nimodipin için çalışmalar limitlidir, diğer kalsiyum kanal blokörleri için de (verapamil, flunarizin, nicardipin) destekleyici çalışmalar bulunmamaktadır (60).

Son olarak klozapinin ilaca dirençli ET hastalarında etkili olduğu gösterilmiştir (88). Klozapinin tremoru %50 azalttığını gösteren iki küçük çalışmada 25 mg’dan 75 mg /gün’e kadar dozlar kullanılmış. Bu çalışmalarda en yaygın yan etkileri sedasyon olmuştur ki, hastalar iki ay içerisinde ilacı kendileri kesmişler. Agronülositoz en önemli risk faktörü olup %1, nötropeni ise %3 tedavi edilen hastalarda gözlenmiştir.

Medikal tedaviye yanıt vermeyen vakalarda botulinium toksini enjeksiyonu, DBS düşünülebilir. Botulinium toksininin ET’de yapılmış iki çalışması var. Bu çalışmaların birincisinde düşük doz el fleksor ve ekstansörlerine botulinium toksini enjeksiyonu yapıldı ve yanıtız olan vakalarda yeniden iki hafta sonra yüksek doz botulinium toksini uygulandı. Hastalar akselometri ile değerlendirildiği zaman postural tremorda % 60-72 iyileşme görünmesine rağmen fonksiyonel değerlendirilmelerde anlamlı iyileşme gözlenmedi ve 12 hastanın on birinde orta derecede bilek ve parmaklarda güçsüzlük oluştu. İkinci çalışmada hastalar düşük (50 U) ve yüksek (100 U) botulinium toksine randomize edildi. Çift-kör olan bu çalışmada 133 hasta dahil edildi postural ve kinetik tremorda önemli iyileşme olmasına rağmen yine

fonksiyonel iyileşme gözlenmedi. Yüzde 30 düşük doz uygulanan hastalarda ve %70 yüksek doz uygulanan hastalarda güçsüzlük oluştu. Sonuç olarak botulinium toksini etkili tedavi olmasına rağmen yan etkilerinden dolayı üst ekstremitte tremorunda kullanımını limitlidir (63).

Baş tremorunda ve ses tremorunda ise botulinium toksini faydalı bulunmuştur (63). Derin Beyin Stimülasyonu ilaç dirençli ET için kanıtlanmış bir cerrahi seçenektir. Esansiyel tremorda hedef olarak ventral intermedial nükleus kabul edilmiştir. Bu açıdan DBS unilateral olarak 1997'de FDA tarafından alınmasına rağmen genel olarak bilateral kullanılıyor. Çalışmalar tremorda %80 iyileşme olduğunu gösterdi. Çalışmalar aynı zamanda bu faydanın uzun zaman kalıcı olabileceğini de gösterdiler (>12 yıl) (62). Bu anlamda yapılmış çift kör plasebo kontrollü çalışmalar yoktur. Derin Beyin Stimülasyonu kullanılan hastaların %25'de yan etkiler ortaya çıkmıştır ki, bunlara pareteziler (%6-36), disartri (%3-18) ataksi (%6), ekstremitte güçsüzlüğü (%4-8), denge bozukluğu (%3-18) distoni (%2-9) ve perioperatif komplikasyonlar (intraserebral kanama, iskemik strok, infeksiyonlar) dahildir. Derin Beyin Stimülasyonundan ölüm yüzdesi %0,4 olarak gösterilmiştir (63).

Gamma –knife talamotomi için yetersiz kanıt vardır. Çünkü yapılan çalışmalar plasebo kontrollü değil, iki kontrolsüz vaka serisinde çelişkili sonuçlar mevcuttur ve uzun süreli etkileri bilinmemektedir.

En son, non invaziv manyetik rezonans odaklı ultrason özürülük oluşturan tremoru tedavi için öne sürülmüştür. Lipsman ve ark. bu yöntemle 4 hastasında %90 iyileşme elde etmiş, Elias ve ark ise 15 hastasında total tremor değerlendirme ölçeğinde % 45 iyileşme elde etmiştir (12 ay içinde el tremorunda 20,4 ve bazal tremorda 5,2). Güvenirliğini doğrulamak için ve bu ilginç yaklaşımın etkisi göstermek için büyük çalışmalara ihtiyaç vardır. Transkranyal magnetik stimülasyon da araştırılmaktadır (63).



### 3. MATERYAL VE METOD

Ankara Üniversitesi nöroloji polikliniğine başvuran 54 Esansiyel tremorlu hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların ET tanısı ‘Hareket Bozukluğu Derneği Tanı Kriterleri’ne göre konuldu. Esansiyel tremorun klinik şiddeti ise ‘Fahn Tolosa Marin Tremor Değerleme Ölçeği’ ve ‘Klinik Tremor Değerleme Ölçeği’ ile derecelendirildi. Ataksi, tandem yürümenin değerlendirilmesi ile ölçüldü. Alt ekstremiteler için tremor değerlendirilmesi ise tanımlandığı gibi yapıldı: Tandem yürüyüşü hastalara açıklandıktan ve örnek gösterildikten sonra hastalardan tandem yürüyüşü yapmalarını istendi. On adım sırasında yanlış adımların sayısı sayıldı.

Alt ekstremitelerde kinetik tremoru değerlendirmek için ise hasta oturduğu sırada ayak başparmağını 45 cm yüksekliğe kaldırarak muayene eden kişinin işaret parmağına dokundurulması istendi. Bu sırada muayene eden kişi, işaret parmağının yerini sürekli değiştirmekle kinetik tremorun net bir şekilde değerlendirilmesi sağlandı.

Alt ekstremitelerde kinetik tremor 0-3 ölçeği kullanılarak derecelendirildi.

Bu ölçekte;

0: Tremor yok,

0.5:Şüpheli tremor,

1: Düşük amplitüdü tremor,

1.5:Aralıklı orta amplitüdü tremor,

2: Sürekli orta amplitüdü tremor ve

3: Geniş amplitüdü tremor.

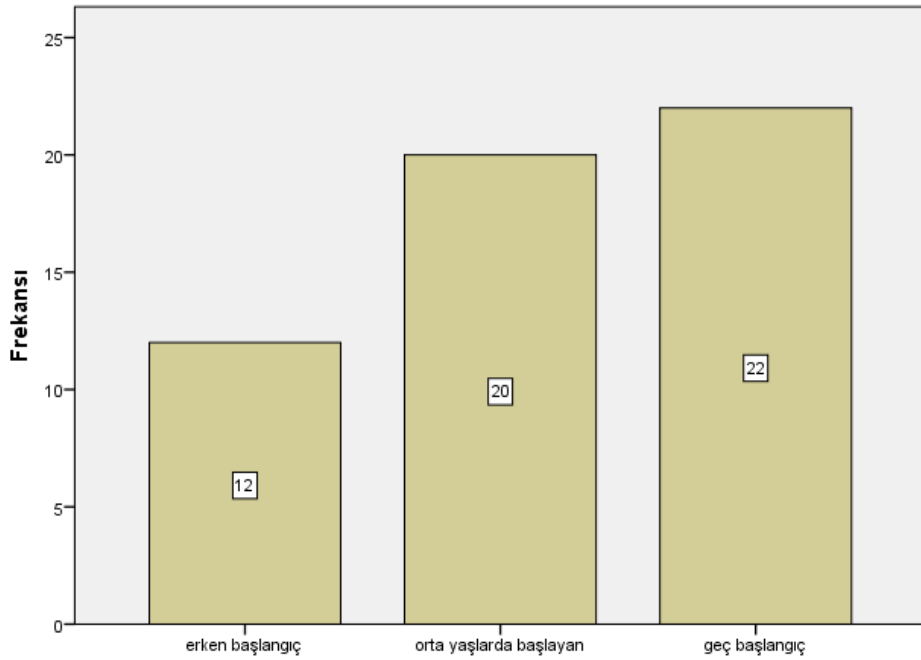
## 4. BULGULAR

Çalışmaya 54 ET hastası katıldı, hastaların 29'u (% 53,7) kadın 25'i erkekti. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması  $49,4 \pm$  standart sapma 18 idi. En genç hasta 19 yaşında en yaşlı hasta ise 84 yaşında idi.

**Tablo 4.** Hastaların cinsiyet dağılımı.

	Hasta sayısı	Yüzdesi
Kadın	29	53,7
Erkek	25	46,3
Total	54	100,0

Ortalama hastalık süresi  $8,1 \pm 9,1$  yıl idi. Hastalığın başlama yaşı ise 11 ile 74 yaş arasında değişiyordu, ortalama hastalarda hastalık 41 yaşlarında başlamıştı. Hastalık 12 (%22,2) hastada erken başlangıç (20 yaşından önce), 20 (%37) hastada orta yaş başlangıçlı (20 yaş ile 50 yaş arası) ve 22 (%40,7) (50 yaş üzeri) hastada ise geç başlangıçlı idi.

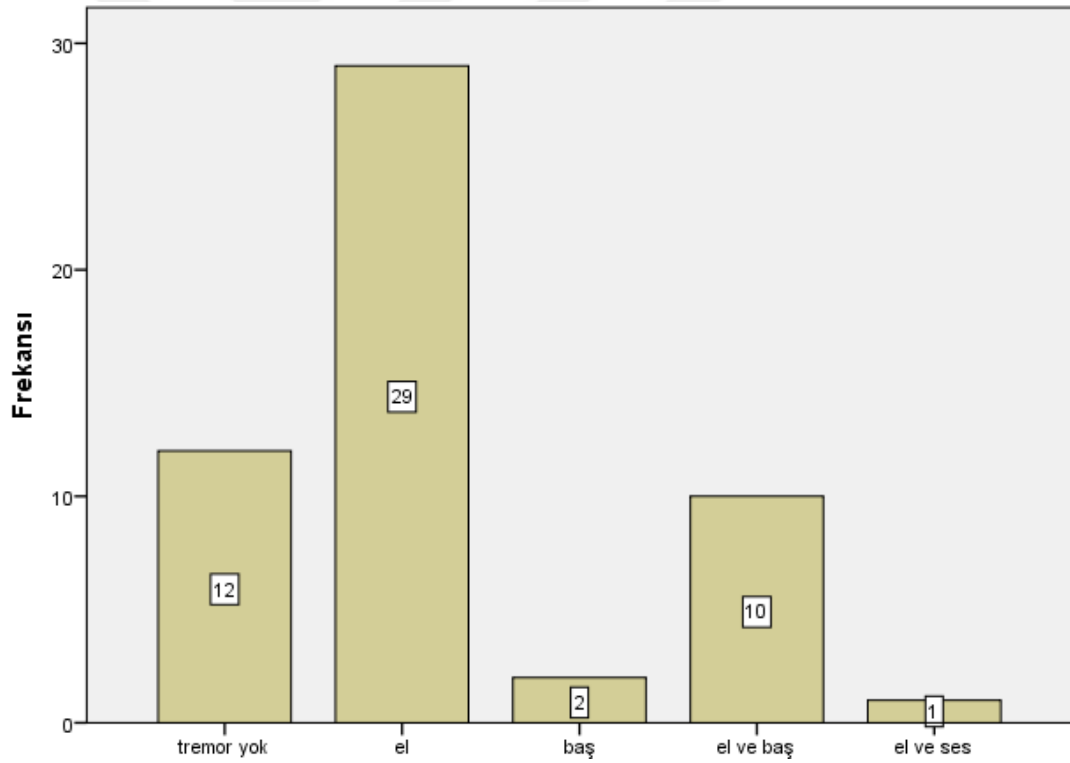


**Şekil 1.** Hastalığın başlama yaşı

Aile öyküsü pozitif olan hasta sayısı 42'iydi (Tablo 5). Aile öyküsü pozitif olanların yakınlarında en çok el tremoru gözlenmiş olup, bunu el ve baş tremoru birlikteliği izledi, en az ses tremoru gözlenirken dil ve ayak tremoru belirtmedikleri dikkati çekti (Şekil 2).

**Tablo 5.** Ailede tremor öyküsü

Aile öyküsü	Hasta sayısı	Yüzdesi
Var	42	77,8
Yok	12	22,2



**Şekil 2.** Ailede tremor dağılımı

Çalışmaya katılan hastaların sadece 11'inde akraba evliliği gözlenirken 43 hasta bu soruya hayır diye yanıt verdi (Tablo 6).

**Tablo 6.** Ailede öyküsü

		<b>Hasta sayısı</b>	<b>Yüzdesi</b>
Akraba evliliği	Evet	11	20,4
	Hayır	43	79,6
Birinci derece akrabalık	Evet	9	16,66
	Hayır	2	3,7
İkinci derece akrabalık	Evet	2	3,7
	Hayır	9	16,66
Aynı köyden misiniz?	Evet	19	35,2
	Hayır	24	44,4
Toplam		54	100

Ellidört hastanın 43'ü alkol kullanmazken, 11'i alkol kullanıyordu. Alkol kullananlardan dokuz kişi sosyal içiciyken iki hasta sık alkol kullandığını belirtti (Tablo 7). Hastaların % 61,1'i sigara kullanmıyordu.

**Tablo 7.** Alkol ve sigara kullanımı

		<b>Hasta sayısı</b>	<b>Yüzdesi</b>
Alkol almıyor		43	79,6
Sosyal içici		9	16,7
Sık her gün ya da gınaşırı		2	3,7
Sigara kullanımı	Evet	21	38,9
	Hayır	33	61,1

Ellidört hastanın 19 (%35,2) ilaç kullanıyordu, bu hastalardan dokuz kişi propranolol,beş kişi primidon ve bir kişi pregabalin, iki kişi pregabalin ve propranolol, bir kişi primidon ve propranolol, bir kişi de gabapentin kullanıyordu (Tablo 8).

**Tablo 8.** Hastaların ilaç kullanımı

	<b>Hasta sayı</b>	<b>Yüzdesi</b>
Yok	35	64,8
Propranolol	9	16,7
Primidon	5	9,3
Pregabalin	1	1,9
Propranolol +primidon	1	1,9
Propranolol+pregabalin	2	3,7
Gabapentin	1	1,9
Total	54	100,0

Hastalar Fahn –Tolosa –Marin ve Klinik Tremor Değerleme ölçekleri ile değerlendirildi. Üst ekstremitte tutulumu literatürde bildirildiği gibi en çok tutulan vücut bölgesi oldu. Üst ekstremiteler sağ ve sol ayrı ayrı olmakla istirahat, postural ve kinetik tremoru değerlendirildi. On dört hastada (%25,9) istirahatte tremor bulunmazken sağ üst ekstremitede bir hastada şiddetli, 11 hastada belirgin amplitüdü 17 hastada orta amplitüdü ve 11 hastada düşük amplitüdü olabilen istirahat tremoru bulundu (Tablo 9).

**Tablo 9.** Üst ekstremitte tremor tutulumu

	İstirahat				Kinetik				Postural			
	Sağ		Sol		Sağ		Sol		Sağ		Sol	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tremor yok	14	25,9	14	25,9	5	9,3	4	7,4	2	3,7	-	-
Düşük amplitüdü tremor	11	20,4	11	20,4	12	22,2	13	24,1	25	46,3	5	9,3
Orta amplitüdü tremor	17	31,5	17	31,5	21	38,9	17	31,5	21	38,9	15	27,8
Belirgin amplitüdü tremor	11	20,4	11	20,4	14	25,9	17	31,5	6	11,1	29	53,7
Şiddetli amplitüdü tremor	1	1,9	-	-	2	3,7	3	5,6	2	3,7	5	9,3
Total	54	100	54	100	54	100	54	100	54	100	54	100

n=hasta sayısı %=yüzde

Sol üst ekstremitte ise 12 hastada belirgin tremor gözlenirken şiddetli tremor gözlenmedi. Geri kalan 21 hastada orta amplitüdü ve 7 hastada düşük amplitüdü olabilen istirahat tremoru gözlemlendi (tablo 9).

Postural tremor her iki üst ekstremitte bütün hastalarda gözlemlendi. Altı hastada sağda, beş hastada solda şiddetli tremor gözlemlendi. Belirgin amplitüdü tremor da sağ tarafta 21 hastada sol tarafta 29 hastada gözlemlendi. Orta amplitüdü tremor daha çok sağ tarafta (25>15) rastlanırken, düşük amplitüdü tremor daha çok (5>2) sol tarafta rastlandı (tablo 9).

Kinetik tremor da her iki ekstremitte sağda beş solda dört hastada gözlenmedi. Şiddetli tremor sıklığı da her iki ekstremitte solda daha baskın olmakla yakındı. Orta ağırlıklı tremor sağda (n=21) daha sık rastlanırken belirgin amplitüdü solda (n=17) daha baskın idi (tablo 9).

Üst ekstremiteler Klinik Tremor Değerleme Ölçeğinde kollar öne uzatılmış, eller yere paralel, parmaklar ayrılmış şekilde ve parmak-burun hareketleri ile değer-

lendirildi. Klinik Tremor Değerleme Ölçeğinde postural tremor değerlendirmesinde tremoru olmayan hasta olmazken üç hastada ciddi, 12 hastada orta amplitüdü ve beş hastada hafif şiddetli tremor gözlenirken, hastaların %63'ünde (n=34) belirgin amplitüdü tremor gözlendi (Tablo 10).

**Tablo 10.** Üst ekstremitede kollar öne uzatılmış ve parmak burun hareketi sırasında tremor tutulumu

	ÜE: kollar öne uzatılmış eller yere paralel, parmaklar ayrılmış şekilde		Üst ekstremitte parmak burun	
	Hasta sayısı	Yüzdesi	Hasta sayısı	Yüzdesi
Tremor yok	-	-	3	5,6
Hafif Anormal; biraz düzensiz, titrek.	5	9,3	11	20,4
Orta (amplitüd 0,5-1cm); aralıklı olabilir.	12	22,2	21	38,9
Belirgin (amplitüd 1-2cm)	34	63,0	18	33,3
Ciddi (amplitüd >2cm)	3	5,6	1	1,9
Total	54	100,0	54	100,0

Parmak burun hareketiyle değerlendirildiğinde ise orta amplitütlü tremor 21 hastada izlenirken 18 hastada belirgin amplitüdü 11 hastada hafif şiddetli olarak değerlendirildi, bir hastada ciddi amplitüd izlenirken üç hastada da tremor izlenmedi (Tablo 10).

Hastaların baş tremoru hem yatarak istirahat halinde hem de postural olarak ayakta değerlendirildi. Hastaların yarısından fazlasında istirahatte (n=29 ;%53,7) tremor gözlenmedi, bir hastada belirgin tremor gözlenirken ciddi tremor izlenmedi. Hastaların geri kalanında eşit olarak düşük amplitüdü ve orta amplitüdü tremor izlendi (Tablo11).

**Tablo 11.** İstirahat ve postural baş tremoru

	Baş tremoru istirahat		Baş tremoru postural	
	n	%	n	%
Tremor yok	29	53,7	15	27,8
Aralıklı	12	22,2	14	25,9
Orta amplitüdü	12	22,2	12	22,2
Belirgin amplitüdü	1	1,9	12	22,2
Şiddetli amplitüdü	-	-	1	1,9
Total	54	100,0	54	100,0

Postural baş tremor beklendiği üzere istirahat tremorundan daha fazla gözlemlendi. Çalışmaya katılan hastaların %27,8’inde (n=15) baş tremoru gözlenmezken, bir hastada şiddetli tremor gözlemlendi. On dört hastada aralıklı tremor izlenirken orta ve belirgin tremor eşit miktarda izlendi (%22,2 veya n=12) (Tablo10).

Klinik Tremor Değerleme Ölçeği ile baş tremoru istirahatta ve ayrıca gövde ile birlikte oturur pozisyonda değerlendirildi. Baş tremoru istirahatta değerlendirilmesi Fahn-Toloso –Marin Tremor Değerleme Ölçeği ile aynı sonuç gösterdi (Tablo 12).

**Tablo 12.** Baş ve gövde oturur ve ayakta dururken tremor tutulumu

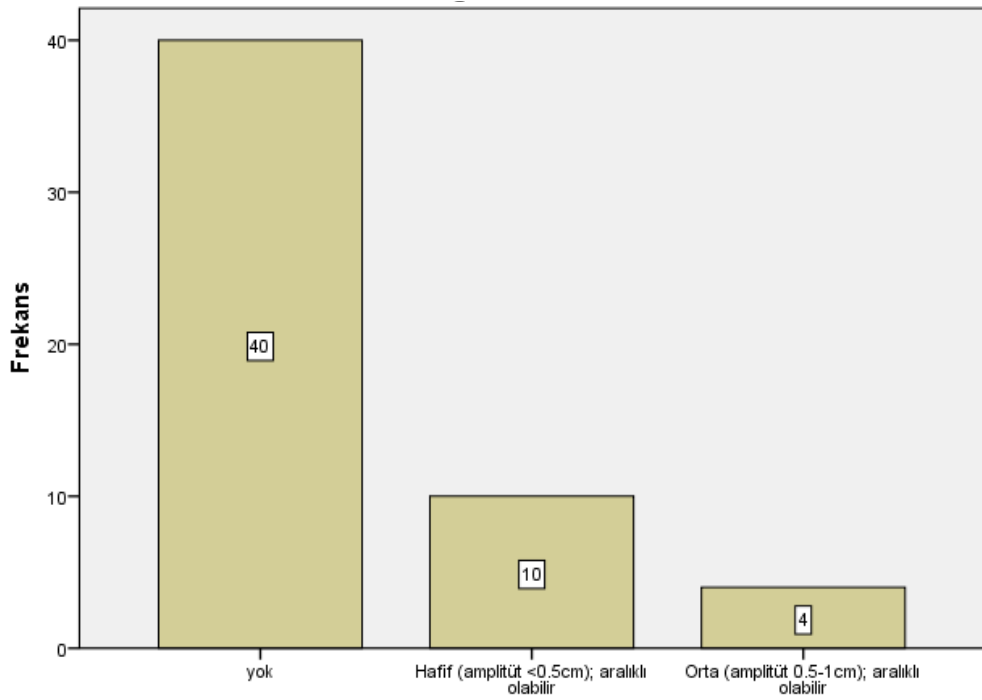
	Baş		Baş ve gövde otururken ve ayakta dururken	
	n	%	n	%
Yok	29	53,7	16	29,6
Hafif (amplitüd <0.5cm); aralıklı olabilir	12	22,2	15	27,8
Orta (amplitüd 0,5-1cm); aralıklı olabilir.	12	22,2	11	20,4
Belirgin (amplitüd 1-2cm)	1	1,9	12	22,2
Total	54	100,0	54	100,0



Elli dört hastanın 16'sında baş ve gövdede tremor izlenmezken 15 hastada da hafif tremor izlendi, 11 hastada orta 12 hastada da belirgin postural tremor gözlemlendi (Tablo 12).

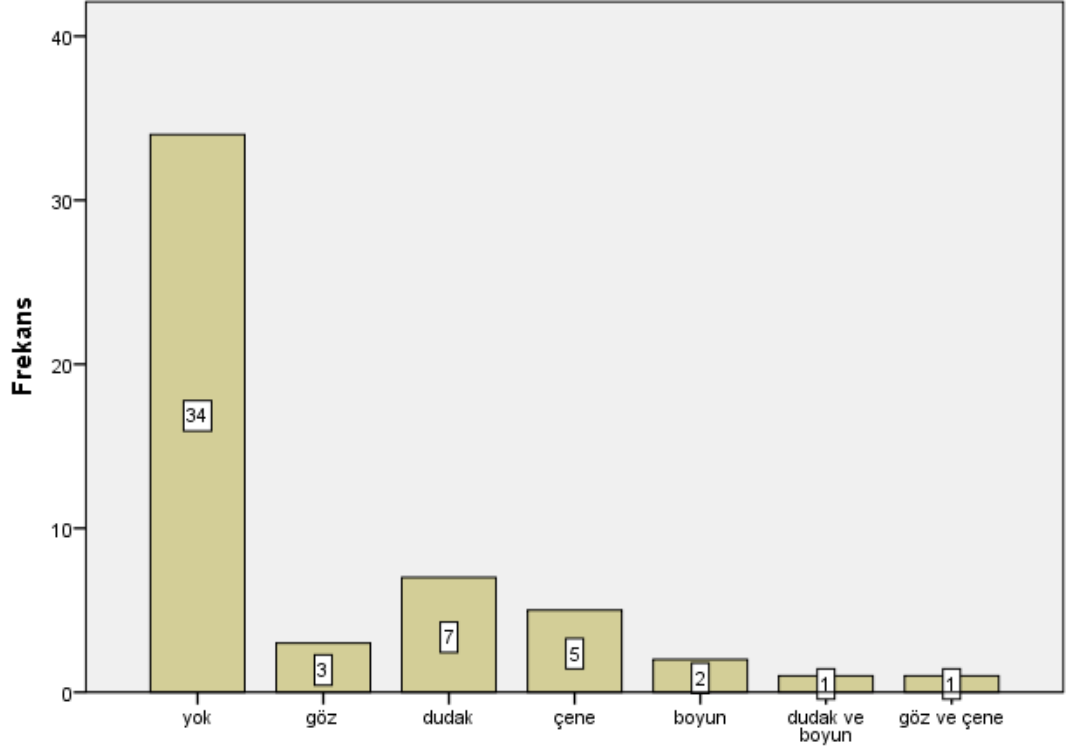
Gövdenin postural tremoru 17 kişide bildirildi ki, bunlardan yedisinde orta amplitüdü tremor gözlenirken 10 kişide aralıklı olabilen tremor gözlemlendi (Tablo 12).

Klinik Tremor Değerleme Ölçeğine göre ise 40 hastada tremor gözlenmezken, 4 hastada orta, 10 hastada hafif tremor gözlemlendi (Şekil 3).



**Şekil 3.** Gövde tremor tutulumu

Yüz tremoru 54 hastanın 20'sinde gözlemlendi. Yüzde dağılımına göre yedi hastada dudak, beş hastada çene, üç hastada göz, iki hastada boyun tremoru gözlemlendi. Bir hastada dudak ve boyunda bir hastada, göz ve çenede tremor izlendi (Şekil 4).



Şekil 4. Yüz tremor dağılımı

Ses tremoru da yüz tremoru gibi yalnız Fahn-Tolosa Marin ölçeği ile değerlendirildi. Hastalara uzun ‘‘i’’ söylemeleri istendi. Sadece dokuz hastada ses tremoru gözlenmezken, iki hastada şiddetli ses tremoru ve yedi hastada düşük amplitüdü olarak gözlemlendi. Orta amplitüdü ve belirgin amplitüdü tremor eşit olarak 18'er hastada gözlemlendi (Tablo 13).

**Tablo 13.** Ses ve dil tremoru

	Ses tremoru		Dil tremoru istirahat		Dil tremoru postural	
	n	%	n	%	n	%
Tremor yok	9	16,7	32	59,3	14	25,9
Düşük amplitüdü	7	13,0	11	20,4	7	13,0
Orta amplitüdü	18	33,3	8	14,8	18	33,3
Belirgin amplitüdü	18	33,3	3	5,6	14	25,9
Şiddetli amplitüdü	2	3,7	-	-	1	1,9
Total	54	100,0	54	100,0	54	100,0

Beklendiği gibi ses tremoru ile konuşma arasında da anlamlı korelasyon izlendi, bu da konuşma bozukluğunun ses tremorundan kaynaklandığını göstermektedir (tablo 14).

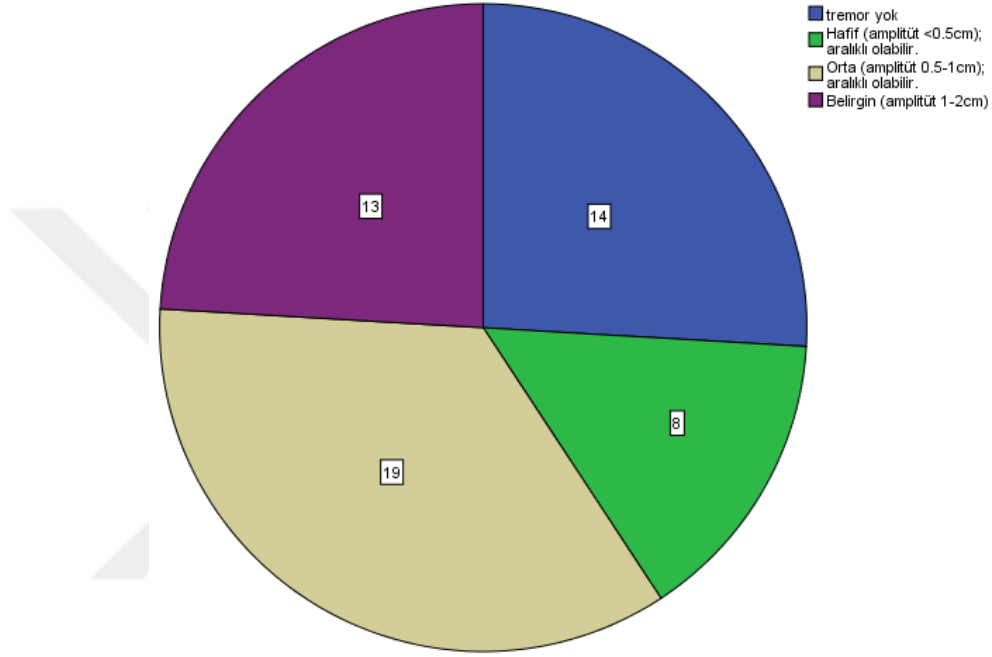
**Tablo 14.** Ses tremoru ve konuşma arasında korelasyon

		Ses tremoru	Konuşma
Ses tremoru	Korelasyon kat sayısı	1	460
	P değeri		,000
Konuşma	Korelasyon kat sayısı	460	1
	P değeri	,000	

Dil tremoru hem Fahn-Tolosa-Marin hem de Klinik Tremor Değerleme Ölçeği ile değerlendirildi. İlk ölçekle hem postural hem istirahatte tremor değerlendirilirken ikinci ölçekte yalnız postural tremor değerlendirildi. Dil tremoru Fahn-Tolosa-Marin ölçeği ile değerlendirdiğimiz zaman 32 hastada (%59,3) istirahat tremoru rastlanmazken yalnız 14 (%25,9) hastada postural tremor izlenmedi. Bir hastada şiddetli 14 hastada belirgin postural tremor gözlenirken sadece üç hastada belirgin istirahat

tremoru gözlemlendi. Aynı zamanda orta amplitüdü tremor postural (n=18) tremoru istirahat tremoruna (n=8) nazaran daha belirgindi (Tablo 13).

Klinik Değerleme Ölçeği ile değerlendirildiğinde ise 14 kişide dil tremoru izlenmezken, 13 hastada belirgin amplitüdü tremor izlendi. Tremor izlenen hastaların 19’da orta şiddetli tremor izlenirken sekiz hastada hafif şiddetli tremor izlendi (Şekil 5).



**Şekil 5.** Dil dışarı çıkarılmış şekilde tremor şiddeti

Alt ekstremitte tremoru üç ayrı ölçekle değerlendirilirken ayrıca hastalarda tandem yürüyüşü de bakıldı. Fahn-Tolosa-Marin ölçeği ile alt ekstremiteler ayrı ayrı hem istirahat hem postural hem de kinetik tremor olarak değerlendirildi. Klinik Tremor Değerleme Ölçeği ile bacaklar kalçadan ve dizden bükülürken, ayak dorsifleksiyondayken ve fleksiyon postüründe başparmak –parmak hareketi ile değerlendirildi. Fahn-Tolosa-Marin ölçeği ile sağ alt ekstremitte istirahat tremoru değerlendirmesinde 35 hastada tremor gözlenmezken, bir hastada belirgin tremor ve dört hastada orta amplitüdü tremor gözlemlendi. Geri kalan 14 hastada aralıklı olabilen düşük amplitüdü tremor izlendi (Tablo 15).

**Tablo 15.** Alt ekstremitte tremor dağılımı

	İstirahat				Kinetik				Postural			
	Sağ		Sol		Sağ		Sol		Sağ		Sol	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tremor yok	35	64,8	37	68,5	6	11,1	6	11,1	2	3,7	2	3,7
Düşük amplitüdü tremor	14	25,9	12	22,2	12	22,2	9	16,7	12	22,2	11	20,4
Orta amplitüdü tremor	4	7,4	5	9,3	8	14,8	11	20,4	15	27,8	19	35,2
Belirgin amplitüdü tremor	1	1,9	-	-	27	50,0	26	48,1	24	44,4	21	38,9
Şiddetli amplitüdü tremor	-	-	-	-	1	1,9	2	3,7	1	1,9	1	1,9
Total	54	100	54	100	54	100	54	100	54	100	54	100

Sol alt ekstremitte değerlendirilirken 37 hastada tremor gözlenmezken sadece beş hastada orta amplitüdü tremor izlendi, 12 hastada düşük amplitüdü aralıklı olabilen tremor izlendi (Tablo 15).

Alt ekstremitelerde postural tremor sadece iki hastada gözlenmedi, bir hastada her iki alt ekstremitte şiddetli tremor gözlenirken, 24 hastada sağda 21 hastada solda belirgin tremor gözlemlendi. Her iki alt ekstremitte ara ara olan düşük amplitüdü tremor %20 gözlenirken, orta amplitüdü tremor solda sağdan daha fazla gözlemlendi (19>15) (Tablo 15).

Alt ekstremitelerin kinetik tremoru sağ tarafta 27 (%50) hastada sol tarafta 26 (%48) hastada izlendi. Şiddetli tremor sağ alt ekstremitte bir hastada izlenirken sol alt ekstremitte iki hastada izlendi. Her iki alt ekstremitte altı hastada kinetik tremor izlenmezken düşük amplitüdü tremor sağda (12>9) orta amplitüdü tremor solda (11>9) daha çok rastlandı (Tablo 15).

Alt ekstremite tremoru hastalığın başlama zamanı ve yaş ile negatif yönde p değeri anlamlı olan korelasyon gösterdi (tablo 16).

**Tablo 16.** Alt ekstremite tremorunun hastalık başlama zamanı ve yaş arasında korelasyonu

	<b>Korelasyon kat sayısı</b>	<b>p değeri</b>
Hastalık başlama zamanı	-0,385	0,004
Yaş	-0,366	0,006

Klinik Tremor Değerleme ölçeğine göre bacaklar kalçadan ve dizden bükülüyken, ayak dorsifleksiyondayken ve fleksiyon postüründe başparmak –parmak hareketi ile değerlendirildi.

Elli dört hastanın 21’inde ayak dorsifleksiyondayken belirgin amplitüdü tremor gözlemlendi, 18 hastada orta ve 12 hastada hafif şiddetli aralıklı olabilen tremor gözlemlendi, üç hastada ise tremor izlenmedi (Tablo 17).

**Tablo 17.** Klinik Tremor Değerleme ölçeği

	<b>Ayak dorsifleksiyonda</b>		<b>Alt ekstremite: bacaklar kalçadan ve dizden bükülü.</b>		<b>AE: fleksiyon postürde baş parmak -parmak hareketi ile</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Tremor yok	3	5,6	3	5,6	4	7,4
Hafif (amplitüd <0.5cm); aralıklı olabilir.	12	22,2	10	18,5	11	20,4
Orta (amplitüd 0,5-1cm); aralıklı olabilir.	18	33,3	18	33,3	13	24,1
Belirgin (amplitüd 1-2cm)	21	38,9	23	42,6	25	46,3
Ciddi (amplitüd>2cm)	-	-	-	-	1	1,9
Total	54	100,0	54	100,0	54	100,0

Alt ekstremitelerde; bacaklar kalçadan ve dizden bükülü pozisyonda ise yine tremor üç hastada gözlenmezken %42,6 hastada (n=23) belirgin, 18 hastada (%33,3) orta şiddetli ve 10 hastada hafif şiddetli tremor izlendi. Alt ekstremitelerde fleksiyon postürde başparmak parmak hareketi ile değerlendirildiğinde 4 hastada tremor izlenmezken, 25 hastada belirgin ve bir hastada ciddi amplitüdümlü tremor izlendi (Tablo 17).

Alt ekstremitelerde tremor ayrıca Alt Ekstremiteler Tremor ve Tandem Yürüme Değerleme Ölçeği ile başparmak –parmak hareketi ve 10 adımda tandem yürüyüşünde yanlış adım sayısı ile değerlendirildi.

Her iki alt ekstremitelerde beş hastada tremor gözlenmezken sol alt ekstremitelerde %55,6 (n=30) sağ alt ekstremitelerde ise %57,4 (n=31) hastada sürekli orta amplitüdümlü tremor izlendi. Yüksek amplitüdümlü tremor ise yalnız iki hastada sağ alt ekstremitelerde izlendi (Tablo 18).

**Tablo 18.** Alt Ekstremiteler Değerleme Ölçeği ile tremor şiddeti dağılımı

	Alt ekstremiteler Değerleme ölçeği sağ		Alt ekstremiteler Değerleme ölçeği sol	
	n	%	n	%
Yok	5	9,3	5	9,3
Şüpheli tremor	5	9,3	5	9,3
Düşük amplitüdümlü tremor	6	11,1	7	13,0
Aralıklı amplitüdümlü	5	9,3	7	13,0
Sürekli orta amplitüdümlü	31	57,4	30	55,6
Yüksek amplitüdümlü	2	3,7	54	100,0
Total	54	100,0	5	9,3

n; hasta sayısı % ;yüzdesi

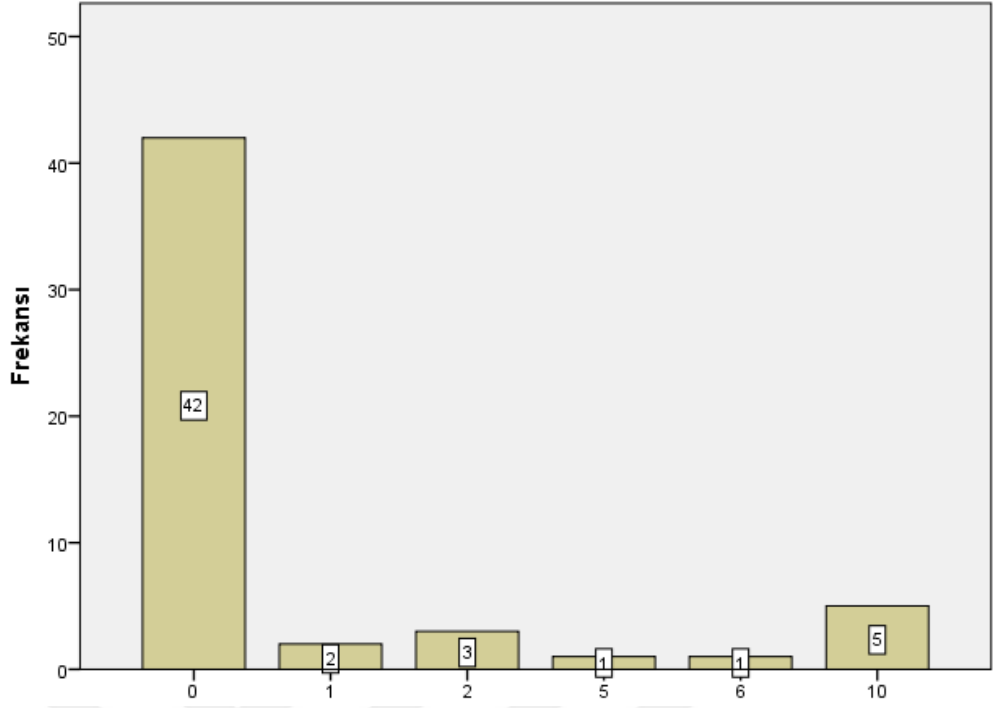
Hastalarda tek tek vücut bölgelerine göre Fahn –Tolosa-Marin ve Klinik Tremor Değerleme Ölçekleri ile ayrıntılı olarak değerlendirdikten sonra çalışmamızda literatürden anlamlı şekilde farklı değerler bulundu, FTMTDÖ ile değerlendirdiğimizde %96,3 KTDÖ ile ise %94,4 hastada alt ekstremitelerde tremor gözlemlendi (Tablo 19).

**Tablo 19.** Tremor vücut dağılımı tablosu

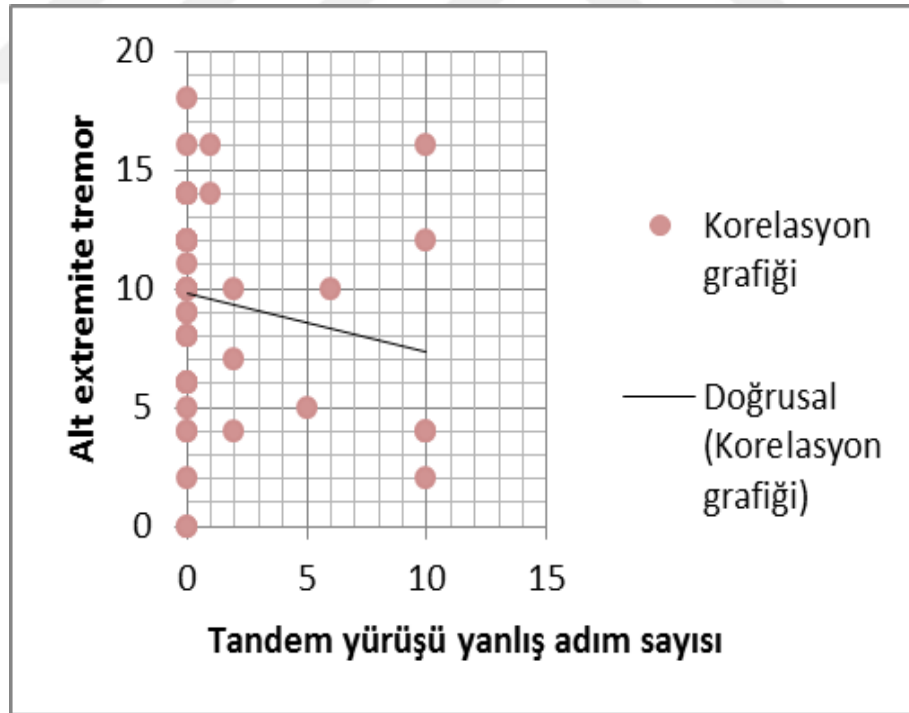
Etkilenen vücut parçası %	Literatürde genel bilgi %	Bizim çalışmamızda		Jankoviç ve ark 1991
		FTMTDÖ	KTDÖ	
Eller	85-95	100	100	89,7
Baş	35-45	72,2	70,4	40,8
Ses	15-20	83,3	-	17,4
Bacak	10-15	96,3	94,4	13,7
Gövde	>5	29,6	26	1,7
Yüz		38,9	-	%12
Dil	>5	74,1	74,7	1,4

Hastaların tandem yürüyüşü değerlendirilirken yanlış adım sayıları not edildi. Yüzde 77,8 hastanın (n=42) tandemi becerikli bulundu. Geri kalan 12 hastanın beşinde tandem beceriksizken, yedi hastanın üçünde yanlış adım sayısı iki, ikisinde bir, kalan iki hastada da beş ve altı idi (Şekil 6). Tablo 19’da 54 hastanın tandem yürüyüşü ile Fahn –Tolosa-Marin Klinik Değerleme Ölçeği, Klinik Tremor Değerleme Ölçeği ve Alt Etmemişte Tremor ve Tandem Değerleme ölçekleri toplam puanları ve ayrı ayrı değişenleri arasında korelasyonlara bakıldı.





Şekil 6. Tandem yürüyüşü yanlış adım sayısı



Şekil 7. Tandem yürüyüşü ile alt ekstremitte tremoru arasında korelasyon

Tandem yürüyüşü ile yaş arasında korelasyon kat sayısı 0,463 ( $P < 0,001$ ) ve hastalığın başlama yaşı ile 0,274 ( $p < 0,05$ ) olan anlamlı korelasyon bulundu ancak hastalığın süresi ile uyumlu korelasyon bulunamadı. Bu da daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu idi.

**Tablo 20.** Tandem yürüyüşü ile yaş, hastalığın başlama zamanı ve hastalığın süresi arasında korelasyon

	<b>Korelasyon kat sayısı</b>	<b>p</b>
Hastalığın başlama yaşı	0,274	<b>p &lt; 0,05</b>
Hastalığın süresi	0,082	p=0,554
Yaş	0,463	<b>p &lt; 0,001</b>

Tandem yürüyüşü ile alt ekstremitte postural tremoru dışında diğer kinetik ve istirahat tremoru arasında anlamlı korelasyon bulunmazken daha önceki çalışmalarda da olduğu gibi üst ekstremitte tremoru ve çizim A, B ve C ile ayrıca günlük yaşam aktiviteleri puanları aralarında anlamlı korelasyon izlendi (Tablo 21).

**Tablo 21.**Tandem yürüyüşü yanlış adım sayısının diğer parametrelerle korelasyonu

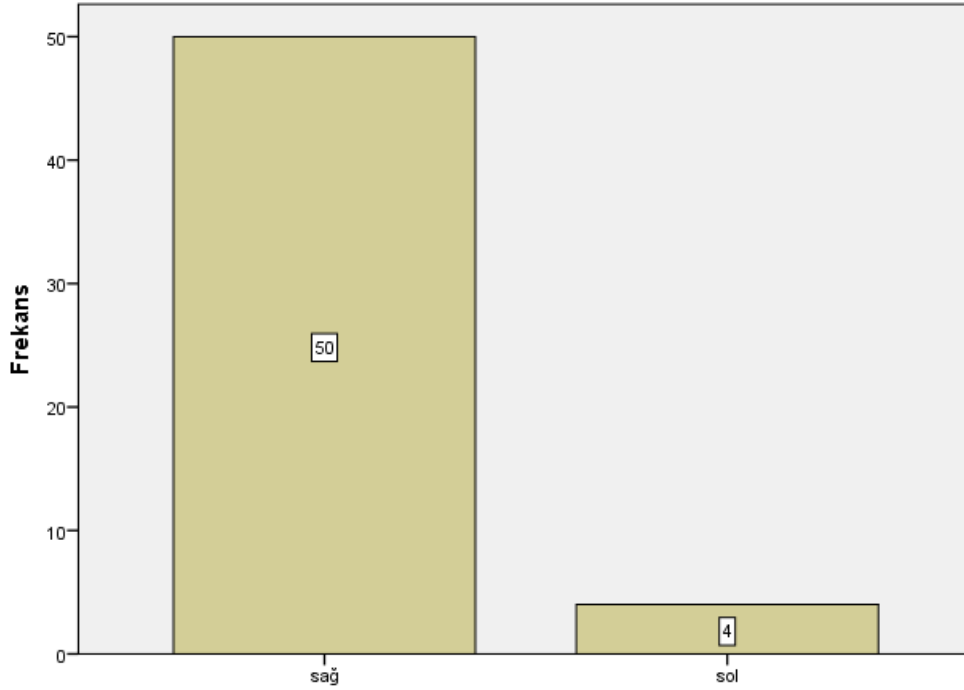
	<b>Korelasyon kat sayısı</b>	<b>p</b>
FTMTDÖ toplam puanı	0,497	<b>P&lt;0,001</b>
KTDÖ toplam puanı	0,539	<b>p&lt;0,001</b>
Alt Etmemişte Tremor ve Tandem Değerleme Ölçeği	-0,247	p=0,74
Üst ekstremitte total	0,359	<b>p=0,008</b>
Üst ekstremitte kinetik	0,337	<b>p=0,013</b>
Üst ekstremitte postural	0,317	<b>p=0,019</b>
Üst ekstremitte istirahat	0,225	p=0,102
Alt ekstremitte total	-0,170	p=0,220
Alt ekstremitte kinetik	0,031	p=0,821
Alt ekstremitte postural	0,317	<b>p=0,019</b>
Alt ekstremitte istirahat	0,018	p=0,899
Baş	-0,30	p=0,827
Yüz	0,152	p=0,271
Ses	0,015	p=0,912
Gövde	0,81	p=0,560
Dil	0,108	p=0,436
Çizim A total	0,630	<b>p&lt;0,001</b>
Çizim B total	0,578	<b>p&lt;0,001</b>
Çizim C total	0,581	<b>p&lt;0,001</b>
El yazısı	0,543	<b>p&lt;0,001</b>
Yazma	0,588	<b>p&lt;0,001</b>
Dökme	0,524	<b>p&lt;0,001</b>
Beslenme	0,604	<b>p&lt;0,001</b>
Giyinme	0,531	<b>p&lt;0,001</b>
Hijyen	0,460	<b>p&lt;0,001</b>
Çalışma	0,476	<b>p&lt;0,001</b>

El yazısı hastalarda hem Fahn –Tolosa-Marin hem de Klinik Değerleme Ölçekleri ile değerlendirildi. Hastalara ‘‘Bu benim el yazıma örnektir ‘‘ cümlesi yazdırıldı. Çalışmaya katılan hastalardan 50 kişi sağ elini kullanırken dört hasta solaktı (Şekil 8) ve hastalardan üç kişi okuryazar olmadığı için 51 kişi teste katıldı. On sekiz

hastanın yazısı normal olurken, dört hasta tremor nedeni ile kalemi kağıtın üzerinde tutamadı. Altı hastanın yazısı okunaklı olmazken, yedi hastanın yazısı okunuyordu ancak önemli düzeyde titreme gözlemlendi. Geri kalan 16 hastanın yazısında hafif düzensizlik vardı (Tablo 22).

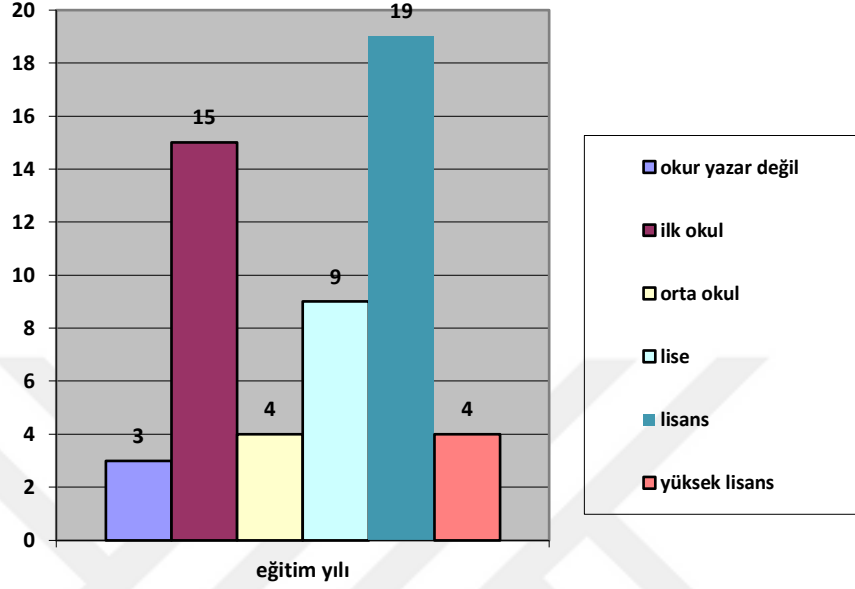
**Tablo 22.** El yazısı değerlendirilmesi

	El yazısı	
	n	%
Normal	18	33,3
Hafif anormal	16	29,6
Orta anormal	7	13,0
Belirgin anormal	6	11,1
Ciddi anormal	4	7,4
O.y.değil	3	5,6
Total	54	100,0



**Şekil 8.** El tercihi

Çalışmaya katılan hastaların üç kişi okuryazar olmazken dört yüksek lisans 19 kişi üniversite mezunu,15 kişi ilkokul mezunu idi. Dört kişi ortaokul, dokuz kişi lise mezunu idi (Şekil 9).



Şekil 9. Eğitim yılı

Eğitim yılı ile el yazısı arasında negatif yönde p değeri anlamlı olan korelasyon izlendi. Aynı şekilde eğitim yılı ile Fahn-Tolosa-Marin ve Klinik Tremor Değerleme ölçeklerinin total puanları arasında negatif yönde ve p değeri anlamlı olan korelasyon izlendi (Tablo 23).

**Tablo 23.** El tercihi ile eğitim yılı Fahn-Tolosa-Marin ve Klinik Tremor Değerleme Ölçeği arasında korelasyon

	Korelasyon kat sayısı	p değeri
Eğitim yılı	-0,615	<b>p=0,0001</b>
FTMTDÖ toplam puanı	-0,313	p=0,021
KTDÖ toplam puanı	-0,375	<b>p=0,05</b>

Hastalar Arşimed spirali ile değerlendirildi. Çizim A'da Arşimed spirali kullanılırken Çizim B ‘‘U’’ şekilli çizimle çizim C ise düz hat üzerinde çizimle tremor şiddeti değerlendirildi. Sağ ve sol üst ekstremitte deneklerde ayrı ayrı bakıldı. Çizim zamanı hastanın dirseğinden destek almadan çizimleri yapması istendi. Genel olarak şiddetli tremor nedeni ile beş kişi sol eli ile dört kişi sağ eli ile çizimi tamamlayamadı. Dört hastada sağ taraflı A çizimi normaldi. Sağ tarafta hastaların %42,6'sında (n=23) çizimde hafif titrelik gözlenirken, solda hastaların % 44,4 'ünde (n=24) orta titrelik sıklıkla çizimleri geçen çizimler gözlemlendi. Hem sağ da hem solda dokuz hasta çizimi zorlukla ve çok hata ile tamamladı (Tablo 24).

**Tablo 24.** A, B, C çizimlerinin değerlendirilmesi

	Çizim A				Çizim B				Çizim C			
	Sağ		Sol		Sağ		Sol		Sağ		Sol	
Normal	4	7,4	-	-	5	9,3	2	3,7	4	7,4	2	3,7
Hafif titrelik; nadir olarak çizimleri geçebilir	23	42,6	16	29,6	19	35,2	16	29,6	22	40,7	16	29,6
Orta titrelik veya sıklıkla çizimleri geçiyor	14	25,9	24	44,4	17	31,5	22	40,7	15	27,8	22	40,7
Zorlukla tamamlayıyor; pek çok hata mevcut	9	16,7	9	16,7	9	16,7	9	16,7	9	16,7	9	16,7
Çizimi tamamlayamaz	4	7,4	5	9,3	4	7,4	5	9,3	4	7,4	5	9,3
Total	54	100,0	54	100,0	54	100,0	54	100,0	54	100,0	54	100,0

Beş kişi sağ eli ile normal çizerken iki kişide sol elde normal çize bilmiş. Her iki elde dokuz kişi zorlukla tamamlamış ve pek çok hatalarla bitirebilmişti. Hastaların geri kalanında çizimleri geçmesine göre hafif ve orta titrelik çizim olarak değerlendirildi. Sol elle olan çizimlerde hastaların %40,7'sinde orta titrelik (sıklıkla çizimini geçen) çizimler dikkat çekti (Tablo 24).

Hastaların dördünde sağ elle düz çizgini hatasız çize bilirken sol elle bunu hiç biri başaramadı, dokuz hasta hem sağ hem sol elle çizimi çok hata ile zorlukla tamamladı. Sağ tarafta hastaların %42,6'sında (n=23) çizimde hafif titreklilik gözle-  
nirken, solda hastaların % 44,4'ünde (n=24) orta titreklilikle çizimleri geçen çizim-  
ler gözlemlendi. Hem sağ da hem solda 9 hasta çizimi zorlukla ve çok hata ile tamamladı  
(Tablo 24).

Hem sağ el hem de sol elle yapılan çizimlerin toplan puanları ile Fahn-  
Tolosa-Marin total puanı arasında sağda korelasyon kat sayısı 0,811 solda 0,748 olan  
pozitif yönde korelasyon gözlemlendi, p değerleri anlamlı idi. Aynı şekilde Klinik Tre-  
mor Değerleme ölçeği arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon bulundu (Tablo 25).

**Tablo 25.** Sağ ve sol çizim Klinik Tremor Değerleme Ölçeği total skoru ile kore-  
lasyonu

	Korelasyon kat sayısı		p değeri	
	KTDÖ	FTMTDÖ	KTDÖ	FTMTDÖ
Sağ çizim total	0,878	0,811	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>
Sol çizim total	0,799	0,748	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>

Dökme testi sekiz cm mesafeden bir cm boşluk bırakılarak dolu plastik bardaktan boş bardağa dökmesi ile değerlendirildi. Test Fahn Tolosa Marin ve Klinik Değerleme Ölçeği skorları ile değerlendirildi. Beş hastada sağda üç hastada solda dökme testi normal değerlendirildi. Hastaların %46,3'ü (n=25) sağ elini kullanırken ve tremoru olmayan insanlara göre daha dikkatli davranırken, %44,4 hasta sol elini kullanırken az miktarda suyu yere döktü. Dört hasta sağ üç hasta ise sol elini kullanırken suyu çoğunu dökmeden diğer bardağa geçiremedi (Tablo 26).

**Tablo 26.** Sağ ve sol tarafta dökme değerlendirilmesi

	Dökme sağ		Dökme sol	
	n	%	n	%
Normal	7	13,0	3	5,6
Tremoru olmayan bir insandan daha dikkatli davranıyor, ancak hiç su dökülüyor.	25	46,3	18	33,3
Az bir miktar (%10) suyu döküyor.	14	25,9	24	44,4
Önemli miktarda (%10-50) su döküyor.	4	7,4	6	11,1
Suyun çoğunu dökmeden diğer bardağa geçiremiyor.	4	7,4	3	5,6
Total	54	100,0	54	100,0

n hasta sayısı % yüzdesi

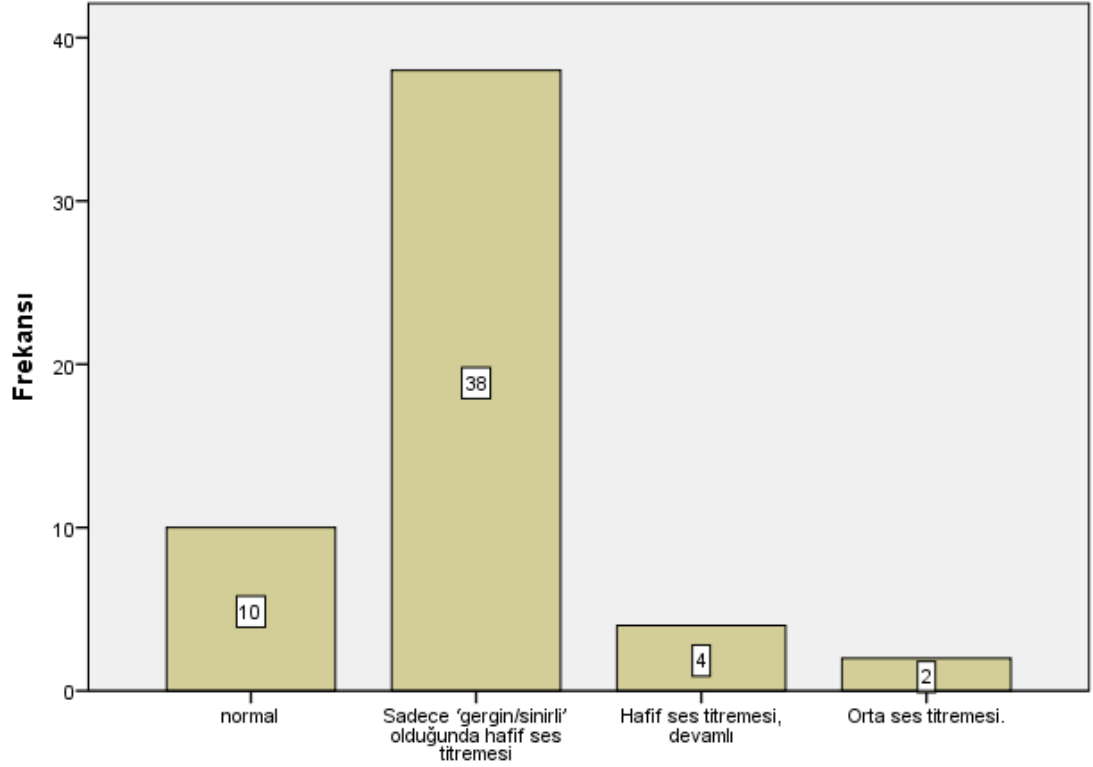
Klinik Tremor Değerlendirme total puanı ve Fahn-Tolosa-Marin total puanı ile dökme total puanı arasında pozitif sırası ile korelasyon kat sayısı 0,814 ve 0,765 olan p değerleri 0,01'in altında olan anlamlı korelasyon gözlemlendi. Üst ekstremitte total puanı ile de korelasyon kat sayısı 0.611 olan pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlemlendi (Tablo 27).

**Tablo 27.** Dökme total puanı ile üst ekstremitte total puanı Fahn-Tolosa-Marin ve Klinik Tremor Değerleme ölçekleri arasında korelasyon

	Korelasyon kat sayısı	p değeri
FTMTDÖ	0,765	<b>0,0001</b>
KTDÖ	0,814	<b>0,0001</b>
Üst ekstremitte tremoru total	0,611	<b>0,0001</b>



Fahn-Tolosa –Marin ölçeği ve Klinik Tremor Değerleme ölçekleri ile ayrıca konuşma, sıvı gıdalarla beslenme, sıvı gıdalar dışında beslenme, yazma, hijyen, giyinme, çalışma değerlendirildi. Konuşma 10 hastada normal saptanırken % 70,4 hastada (n=38) sinirli ve gergin olduklarında hafif ses titremelerinin olduğunu belirttiler. Çalışmaya katılan dört hastanın devamlı hafif ses titremesi izlenirken iki hastada orta şiddetli ses titremesi gözlendi (Şekil 10).



Şekil 10. Konuşmada tremor değerlendirilmesi

Sıvı dışında gıdaların beslenmesi değerlendirildiğinde 13 hastada normal bulurken yalnız bir hastada beslenme için yardıma ihtiyaç duydu, dört hasta beslenme için iki elini birlikte kullanırken, hastaların %37 'si (n=20) nadiren döküyordu, geri kalan %29,6'sı (n=16) sıklıkla bezelye benzeri gıdaları döküyordu (Tablo 27).

**Tablo 28.** Beslenmenin sıvı ve sıvı olmayan gıdalarda değerlendirilmesi

	Beslenme sıvı dışında		Beslenme sıvı gıdalar	
	n	%	n	%
Normal	13	24,1	8	14,8
Hafif anormal. Bütün katı yiyecekleri ağzına götürebiliyor, nadiren döküyor.	20	37,0	37	68,5
Orta anormal. Sıklıkla bezelye ve benzeri besinleri döküyor	16	29,6	5	9,3
Belirgin anormal. Kesemiyor veya beslenmek için iki elini birden kullanamıyor.	4	7,4	3	5,6
Ciddi anormal. Beslenmek için yardıma ihtiyacı var.	1	1,9	1	1,9
Total	54	100,0	54	100,0

Sıvı gıdalarda ise hastaları %68,5 'i tamamen dolu kaşık kullanmazken, sekiz hasta kaşık yerine bardak kullanırken bir hasta bardaktan pipet kullanarak içiyordu. Sekiz hastada ise normaldi (Tablo 28).

Beslenme total puanı ile üst ekstremitte parmak burun testi puanı arasında anlamlı korelasyon saptandı (Tablo 29).

**Tablo 29.** Beslenme total puanı ile üst ekstremitte parmak burun değerlendirilmesi total puanı arasında korelasyon

		Beslenme total	Üst ekstremitte parmak burun
Beslenme total	Korelasyon kat sayısı	1	0,426
	p değeri		<b>p=0,01</b>
Üst ekstremitte parmak burun	Korelasyon kat sayısı	0,426	1
	p değeri	<b>p=0,01</b>	

**Tablo 30.** Hijyen değerlendirilmesi

	Hijyen	
	Hasta sayısı n	Yüzdesi %
Normal	23	42,6
Hafif anormal. Her şeyi yapabiliyor ancak ortalama bir insandan daha çok dikkat etmesi gerekiyor.	19	35,2
Orta anormal. Her şey yapabiliyor ancak hataları var. Titreme sebebiyle elektrikli tıraş makinesi kullanıyor	8	14,8
Belirgin anormal. İki elini birden kullanmadığı sürece ruj sürmek, tıraş olmak gibi görevleri yerine getiremiyor	3	5,6
Ciddi anormal. Herhangi bir ince motor hareketi yardımsız gerçekleştiriyor.	1	1,9
Total	54	100,0

Hastalardan günlük kendine bakım sorgulandığında 23 kişi (%42,6) hiçbir sorun yaşamadıklarını belirttiler. Hastaların %35,2'si (n=19) tremoru olmayan bir insana göre daha çok dikkatli olduklarını belirtirken, üç hasta (erkeklerde tıraş makinesi

kullanırken ya da bayanlar ruj sürerken) öz bakımı zamanı iki elini de kullandığını belirtti. Bir hasta ise yardımsız hayatını idame ettiremediğini belirtti. Geri kalan sekiz hastada orta anormaldi (erkekler elektrikli tıraş makinesi kullanmak zorunda kaldıklarını belirttiler) (Tablo 30).

Hijyen ile Klinik Tremor Değerleme ve Fahn –Tolosa –Marin total puanı arasında anlamlı korelasyon bulundu. Ancak hastanın yaşı hastalığın başlanma yaşı ve hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon bulunamadı. Üst ekstremitte total tremor puanı ile anlamlı uyumluluk gösterirken baş tremoru total puanı ile anlamlı korelasyon gözlenmedi.

Tremorun hastaların çalışma hayatına nasıl etki ettiğine bakıldığında çalışmaya katılan hastaların yarısından fazlasının iş hayatına tremorum etkisi olduğu gözlemlendi. İki hasta ev işlerini bile yapamazken, üç hasta titreme nedeni iş değiştirdiğini, sekiz hasta ise titreme nedeni ile normalden daha düşük performans sergilediğini belirtti. Geri kalan 18 hastada tremoru olmayan bir hastaya göre daha dikkatli olduğunu belirtti (Tablo 31).

**Tablo 31.** Tremorun çalışmaya etkisi

	Çalışma	
	n	%
Normal	23	42,6
İşini yapabiliyor ancak ortalama bir insandan daha çok dikkat etmesi gerekiyor.	18	33,3
Her şey yapabiliyor ancak hataları var. Titreme sebebiyle normalden daha düşük performans sergiliyor.	8	14,8
Sıradan işleri yapamıyor. Titreme sebebiyle işini değiştirmiş.	3	5,6
Herhangi bir işte çalışmıyor. Ev işleri ciddi kısıtlanmış.	2	3,7
Total	54	100,0

n hasta sayısı %; yüzedesi

Hastalarda el yazısı ile birlikte yazma da değerlendirildi burada maksat hastanın yazmayı devam ettirdiği sürede yazısının giderek bozulmasının izlenmesi idi (Tablo 31). Çalışmaya katılan hastaların 19'nun (%35,2) yazısı normal, 15 hasta okunaklı mektup yaza biliyordu ancak hafif anormallikler vardı, dokuz hastanın yazısı orta anormal olup okunaklı mektup yazamıyordu ve dört hastanın yazısı belirgin anormaldi okunaklı değildi, dört hasta ise imza bile atamıyordu. Çalışmaya katılan üç hasta okuryazar değildi (Tablo 32).

**Tablo 32.** Yazmanın değerlendirilmesi

	Yazma	
	n	%
Normal	19	35,2
Hafif anormal. Okunaklı. Mektup yazabiliyor.	15	27,8
Orta anormal. Okunaklı ancak mektup yazamıyor.	9	16,7
Belirgin anormal. Okunaklı değil	4	7,4
Ciddi anormal. Çek ya da imza gerektiren diğer evrakları imzalayamıyor.	4	7,4
O/y değil yazar olmadığı için değerlendirilmedi	3	5,6
Total	54	100,0

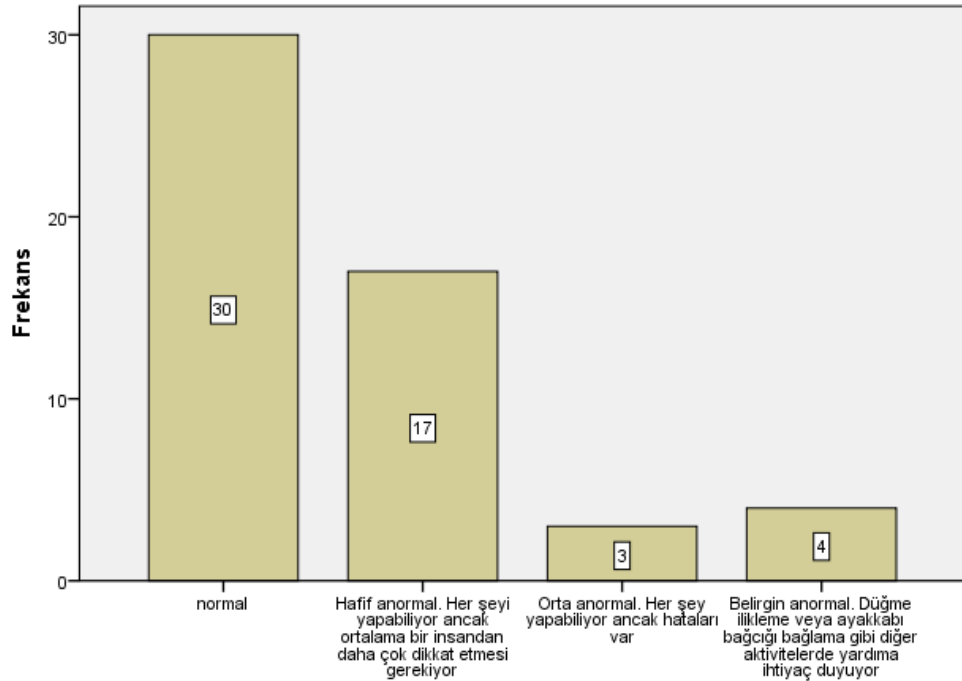
n hastaların sayısı % yüzdesi

Fahn-Tolosa-Marin ve Klinik Tremor Değerleme ölçeklerinin total puanlarını yazma puanı ile korele edildiğinde sırası ile korelasyon kat sayısı 0,795 ve 0,847 ve p değeri anlamlı olan korelasyon izlendi (Tablo 33).

**Tablo 33.** Yazma ile Fahn-Tolosa-Marin ve Klinik Tremor Değerleme Ölçeği arasında korelasyon

	Korelasyon kat sayısı	p değeri
FTMTDÖ	0,795	p=0,0001
KTDÖ	0,847	p=0,0001

Giyinme günlük yaşam aktivitelerin en önemli parçasıdır. Hastaların %55,6'da (n=30) normal bulunurken dört hasta ayakkabı bağcığını bağlama ya da düğme ilikleme gibi aktivitelerde yardıma ihtiyaç duyarken, üç hasta hatalarla da olsa yapa biliyordu. Geri kalan 17 hasta (%31,5) tremoru olmayan bir insana göre daha dikkatli davranması gerekiyordu (Şekil 11).



**Şekil 11.** Giyinme değerlendirilmesi

Giyinme ile Fahn-Tolosa-Marin ve Klinik Tremor Değerleme ölçekleri ile korelasyonuna bakıldığında sırası ile korelasyon kat sayısı 0,682 ve 0,712 p değeri anlamlı olan korelasyon gözlemlendi. Giyinme ayrıca üst ekstremitte total tremor puanı ile de anlamlı korelasyon gösterdi (Tablo 34).

**Tablo 34.** Giyinmenin tremor ölçekleri total puanları ile ve üst ekstremitte total puanı ile korelasyonu

	<b>Korelasyon kat sayısı</b>	<b>p değeri</b>
FTMTDÖ	0,682	<b>p=0,0001</b>
KTDÖ	0,712	<b>p=0,0001</b>
Üst ekstremitte total puanı	0,534	<b>p=0,0001</b>

## 5. TARTIŞMA

Alt ekstremite tremorunun ET'nin klinik özelliği olduğunu bilinmesine rağmen, bu konuda hep üst ekstremite tremoru önemsenmiştir. Alt ekstremite tremorunun prevalansı literatürde %10-15 olarak gösterilmiştir. Bu konuyu spesifik olarak araştıran çok az sayıda çalışma mevcuttur. Rutin nöroloji polikliniklerinde tremora ilgi duyan uzmanlar dışında alt ekstremite postural ve kinetik tremoruna genelde bakılmaz. Hastaların büyük kısmı da ayrıntılı muayene öncesi bacaklarında titreme olduğunu farkında olmazlar. Çalışmamıza aldığımız hastaların nöroloji polikliniğine gelme nedeni ellerinde, başında ve sesinde olan titreme ve bunun sosyal yaşamlarında onları kısıtlaması idi. Çalışmamıza katılan hastaların büyük kısmı ayaklarında titremenin olduğunu muayenemiz sırasında öğrendi.

Çalışmaya katılan 54 hastada tremorun tüm vücuda dağılımı saptandı. Özellikle alt ekstremite tremorunun literatürde belirtilen oranın üzerinde oluşu görüldü. Bizim verilerimize göre alt ekstremite tutulumu % 96,3 hastada gözlemlendi. Hastaların %90,7'de kinetik tremor mevcuttu ve % 68,5'de orta ve şiddetli tremor gözlemlenmişti. Louis ve arkadaşlarının 2008'de yaptıkları çalışmada % 44,4 hastanın her iki ayağında kinetik tremor gözlenirken, %14,3 hastada orta ve şiddetli kinetik tremor vardı. Sözü geçen çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda postural tremora %96,3 hastada rastlandı. Çalışmamızda FTMTDÖ'i ile Alt Ekstremitte Tremor Değerleme Ölçeği total puanı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Alt ekstremite kinetik tremor total puanı ile de aynı korelasyon sağlanmazken postural ( $p=0,01$ ) ve istirahat total puanları ( $p=0,05$ ) arasında anlamlı korelasyon bulundu. Aynı zamanda Klinik Tremor Değerleme Ölçeği total puanı ile de bu ölçeğin komponentlerinden olan alt ekstremite başparmak-parmak testi total sonucu da korele bulunamadı. Alt ekstremite tremor total puanı vücudun diğer bölgelerinin toplam puanları ile aile öyküsü, alkol kullanımı, ilaç kullanımı, hastalık süresi, cinsiyet, ailede tremor öyküsü ve akraba evliliği gibi değişkenlerle benzer korelasyon gösterirken yaş ve hastalık başlama yaşı alt ekstremite tremoru total puanı ile  $p$  değeri anlamlı olan negatif yönde korelasyon gösterdi. Louis ve arkadaşlarının 2015'de yayınladıkları çalışmada da dermografik değerlerde alt ekstremite tutulumu olan hastalarla alt ekstremite tutulumu olmayan hastalar arasında anlamlı fark belirtilmemiştir.



Yürüme ve denge bozukluğu ET hastalarında tarif edilmiştir, ancak klinik korelasyonu ile ilişkili çok az çalışma vardır (72). Daha önce yapılan çalışmaların örneklem büyüklüklerinin azlığı ve klinik korelasyon hakkında ortak sonuç olmaması yeterli bilgi sağlayamadı. Çalışmadaki amaçlarımızdan biri de ET’u olan hastalarda tandem beceriksizliğinin klinik korelasyonuna bakılması ve alt ekstremitte tremoru ile ilişkisinin değerlendirilmesi idi. Bu açıdan çalışmaya katılan hastaların 10 adım tandem yürüyüşü değerlendirildi ve %22,2 hastada (n=12) tandem yürüyüşünde yanlış adımlar vardı ve beş hastanın tandemi tamamen beceriksizdi. Tandem yürüyüşü hastanın yaşı ve hastalığın başlama zamanı ile anlamlı korelasyon gösterdi. Louis ve arkadaşlarının 2010’da yayınladıkları çalışmada 122 ET hastasında tandem yanlış adım sayısına bakılmış, bu çalışmada tandem yürüyüşü bozukluğu yaşla korele bulunmuştur. Karşıdağ ve arkadaşları 2013 de yaptıkları çalışmada 90 ET hastasında tandem değerlendirmiş ve hem yaşla hem de hastalığın başlama zamanı ile korele bulunmuştur.

Çalışmamızda tandem yürüyüşü yanlış adım sayısı ile Fahn-Tolosa-Marin ve Klinik Tremor Değerleme ölçekleri total puanı arasında p değerleri anlamlı olan korelasyon bulundu. Aynı zamanda A,B,C spiral çizimleri, üst ekstremitte tremoru, el yazısı, yazma, giyinme, hijyen, beslenme, çalışma, dökme, alt ekstremitte postural tremor total puanı arasında anlamlı korelasyon bulundu. Üst ekstremitte postural ve kinetik tremoru ile tandem arasında anlamlı korelasyon bulunurken, istirahat tremoru ile arasında korelasyon görülmedi. Karşıdağ ve arkadaşlarının çalışmasında da spiral çizimi, günlük yaşam aktivitelerindeki bozuklular, üst ekstremitte tremoru tandem indeksi ile korele bulunmuştur. Louis ve arkadaşlarının çalışmasında ise tandem yanlış adım sayısı total tremor skorları ile korelasyon göstermekle birlikte ekstremitte tremorları toplam puanı ile korelasyon göstermemiştir, aksine orta hat tremoru ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmada ise orta hat tremoru ile (ses, baş, gövde, yüz boyun) tandem arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Her iki çalışmada alt ekstremitte tremoru ile tandem yürüyüşü arasında ilişki bulunmazken çalışmamızda alt ekstremitte postural tremor total puanı ile tandem yanlış adım sayısı arasında anlamlı korelasyon bulundu.

Tandem yürüyüşü sırasında yanlış adım sayısının artması giderek daha zor denge sağlaması anlamına gelir. Erken başlayan yanlış adımlar ve zamanla giderek

bu yanlış adımlarının sayısının artması erken denge bozukluklarının nedeni olabilir (73). Tandem bozukluğunun yaşla ve hastalık süresi ile alakalı olması ileri yaşlarda ve hastalığın ileri evrelerinde tandem bozukluğunun ortaya çıktığını göstermiştir. Luise ve arkadaşlarının 2011 de yayınlanan tandem yürüyüşünün ileri yaşta sağlıklı kişilerle karşılatmalı çalışmasında ET tanılı hastalarda tandem yürüyüşü anlamlı bozuk çıkmıştır (74).Esansiyel tremorda denge ve yürüme bozuklukları ve diğer non-tremor belirtiler hastalığın patogenezinin serebellar nörodejenerasyonla ilişkili olma ihtimalini oluşturdu. Bu açıdan yapılan postmortem çalışmalarda ET hastalarında Purkinje hücrelerinde azalma (22), Torpedo oluşumunda artış (20), basket-hücre çıkışlarında hipertrofi (17), gösterilmiştir. Pozitron Emisyon Tomografi çalışmalarında ET hastaları ile normal kontrol grubu karşılaştırıldığında kontrol grubunda kolu öne uzatıldığı zaman karşı tarafın serebellar korteks ve suplamantar alanında kanlanma artarken ET'li hastalarda tek taraflı postural kol tremoru her iki serebral hemisferde ve kontralateral striatal, talamik alanda (ama suplementer motor alanda değil) belirgin olarak artmış kan akımı ile ilişkiliydi. Araştırmacılar serebellumda artmış kan akımının tremorun oluşumunda görevli nöronların artmış aktivitesini yansıttığını ve ET'nin talamus ve motor korteks yolu ile spinal korda iletilen olivoserebellar yollar içindeki osillasyonlara bağlı olduğunu ileri sürdüler (75). Ayrıca DBS çalışmalarından sonra serebellar ataksinin artması serebellar bozukluğun varlığını gösterebilir. Yazarların fikrine göre DBS iki önemli devreyi etkiliyor bunlar; tremor azalması için kortiko-talamo-kortikal döngü ve ataksi azaltma ve ataksi indüksiyonu için serebello-talamo-kortikal yoludur (9). Kortiko-serebellar ve kortiko spinal döngü arasındaki koordinasyon duysal algının seyrini ve motor cevabın zamanlamasını tahmin etmede önemlidir. Serebellum yüzlerce milisaniyeye yayılmış belirgin olayların gösterimini sağlayan bir iç zamanlama sistemi gibi hareket eder. Serebellumun motor kontrolünün bu bölümü amaca yönelik hareketlerin yapılması için ekstremitelelerin distalindeki agonist ve antogonist kasların düzgün ve eşgüdümlü hareketini sağlar. Eğer sinyaller iyi uyum göstermezlerse, oliver-purkinje hücre sistemi serebellumun olası diğer öğrenme mekanizmaları ile birlikte istenilen görev yapılıncaya kadar hareketi düzenler. Serebellumu zedelenmiş kişilerde momentumun yenilenmesi bozulur ve böylece hedef aşılır beyindeki bilinç merkezi bunu fark ederek ters yönde bir hareket başlatır. Ancak kol tekrar momentum nedeni ile hedefi aşar. Böylece kol nihayet

amaçlanan noktaya tespit edilinceye kadar birçok ileri geri salınım yapar ve sonuç olarak tremor veya intestinal tremor ortaya çıkar. Bu açıdan Avanzino ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda ET’de tekrarlayan parmakla vurma gibi motor zamanlama görevlerinin performansı bozulduğu görülmüştür (9). Özellikle, parmak vurma hareketi yavaş ve kontrollerle karşılaştırıldığında daha değişken bulunmuştur. Esansiyel tremordaki yürüme bozukluklarının öncelikle hız ve denge kontrolündeki defisitten daha düşük bir ihtimalle zamanlama kontrolündeki bozukluktan kaynaklanıyor olabilir (76). Çalışmalar ET ile serebellar tutulumu olan hastalar arasında intansiyonel tremor, maksada yönelik hareketlerde yavaşlama, el hareketlerinde hedefe ulaştığında hedefi aşması, tandem yürüyüş bozukluğu, göz hareketlerinde anormallik gibi benzer anormalliklerin olduğunu göstermiştir. Son çalışmalar, spiral çizimde yüksek ampitüd değişkenliğini, ET’de kognitif mekanizmaların patofizyolojisini anlamada rol oynadı, yürütücü işlemler devresi ve default network ile serebellumun arasında anormal etkileşimi olduğunu gösterdi (9).

Çalışmamızda tandem bozukluğu ile dökme, çizim, giyinme, yazma, çalışma gibi hedefe yönelim zamanı ortaya çıkan tremor nedeni ile günlük aktivitelerdeki bozuklukları ile anlamlı korelasyon göstermesi ve üst ekstremitte postural ve kinetik ve alt ekstremitte postural tremoru ile anlamlı korelasyonu altta yatan serebellar bozukluğa işaret etmektedir. Hem tandem hem de FTMTDÖ’ nin hem kendi aralarında hem de hastalığın başlama yaşı ve yaşla korelasyonu ET’nin nörodejeneratif bir hastalık olduğuna işaret eder. Bu açıdan tandem yürüyüşü sırasında oluşan yanlış adım sayısının zamanla artması bu hastalarda olası denge problemlerinin ortaya çıkmasına sebep olur. Birçok çalışmada ET’de denge problemlerinin hiçbir zaman serebral ataksi kadar şiddetli olamayacağını göstermiştir. Bu hastalar düşme riskini azaltmak için adımların hız ve sıklığını azaltmakla ayakların çift desteğini artırmaktadırlar (73). Esansiyel tremordaki tandem beceriksizliği aslında bir denge probleminin öngöstericisi olduğu için hastaların bu açıdan izlenmesi ileride olabilecek düşme risklerini azaltmada yardımcı olabilir.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya aldığımız hastaların % 96,3'de alt ekstremitelere tremor mevcuttu. Hastaların %90,7'de kinetik tremor mevcuttu ve % 68,5 de orta ve şiddetli tremor gözlenmişti.
2. Alt ekstremitte tremor puanları ile tandem yürüyüş bozukluğu puanları arasında ilişki saptanmamıştır yani ET'de yürüyüş ataksisinin sebebi alt ekstremitte tremoru değildir.



## ÖZET

### **Esansiyel Tremorda alt ekstremite tutulumu**

Çalışmamız Esansiyel Tremoru olan hastalarda alt ekstremite tutulumunun literatürde gösterilenin aksine daha yaygın olduğunu göstermek amaçlı planlandı. Ayrıca çalışmamızda diğer amacımız tandem yürüme bozukluğu ile alt ekstremite tremorunun ilişkisini göstermekti.

Çalışmaya nöroloji polikliniğine gelen 54 Esansiyel Tremor hastası alındı. Bu hastaların tanısı ‘‘Hareket Bozukluğu Derneği Tanı Kriterlerine ‘‘ göre konuldu. Esansiyel tremorun klinik şiddeti ise ‘Fahn Tolosa Marin Tremor Değerleme Ölçeği’ ve ‘‘ Klinik Tremor Değerleme Ölçeği’’ ile derecelendirildi. Ayrıca Alt Ekstremitte Tremor ve Tandem Yürüme Değerleme Ölçeği başparmak-parmak manevrası ile alt ekstremitelerde kinetik tremoru değerlendirildi ve 10 adımda tandem yürüyüşü ile yanlış adım sayısı değerlendirildi.

Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı 49,4 hastalığın ortalama başlama yaşı 41 idi, hastalık süresi ortalama 8,1 yıldır. Hastaların % 40’da hastalık geç başlangıçlı idi. FTMTDÖ’nin ortalama puanı 53,4, KTDÖ ortalama puanı 46,7 idi. Hastaların %22,2 de tandem yürüyüşü zamanı yanlış adımları vardı, beş kişide tamamen beceriksizdi. %96,3 hastada alt ekstremitelerinde tremor mevcuttu.

Tandem yürüyüşü yanlış adım sayısı ile klinik tremor değerlendirme ölçeklerinin total puanları arasında, günlük yaşam aktivitelerinin tek tek puanları ile A,B,C çizilmeleri ile üst ekstremite tremoru total puanı ve ayrıca postural ve kinetik tremor puanları ile p değerleri anlamlı olan korelasyon izlendi. Bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumlu idi. Daha önceki çalışmalarda tandem yürüyüşü yanlış adım sayısı ile alt ekstremite tremoru arasında korelasyon bulunmazken bizim çalışmamızda alt ekstremite postural tremoru total puanı ile tandem bozukluğu arasında korelasyon gözlemlendi.

Tandem yürüyüşü daha önceki çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da yaş ve hastalığın başlama zamanı ile korele bulundu.

Sonuç olarak ET hastalarında alt ekstremitte tutulumu literatürün aksine aslında daha yüksek sıklıkla bulunması anlamlı idi. Aynı zamanda sekonder amacımız olan alt ekstremitte tremorunun ataksi ile ilişkili olduğunu göstermekti bu açıdan alt ekstremitte kinetik tremoru ile anlamlı korelasyon göstermese de postural tremoru ile korelasyon göstermesi anlamlı idi. Ayrıca hedefe yönelik testlerle ve üst ekstremitte kinetik tremoru ile tandem yanlış adım sayısının korele olması ET'a ataksinin eşlik edebileceğini göstermektedir. Yaşla bu denge problemi artılabileceğinden ET'li hastaların bu açıdan takibi ileride oluşan düşme riskleri açısından önemlidir.



## ABSTRACT

### **Lower Extremity Involvement in Essential Tremor**

Our study aimed to show that lower extremity involvement is more frequent in patients with essential tremor than as suggested by the literature. Additionally, we aimed to show the association between impaired tandem gait and lower extremity tremor. Fifty four essential tremor patients admitting to the outpatient neurology clinic was included in the study. They were diagnosed based on “Movement Disorders Society Diagnostic Criteria”. Disease severity was assessed by “Fahn Tolosa Marin Tremor Rating Scale (FTMTRS)” and “Clinical Tremor Rating Scale (CTRS)”. In addition, kinetic tremor in lower extremities was assessed by Lower Extremity Tremor and Tandem Gait Rating Scale, and toe-to-finger maneuver and the number of mis-steps in 10 step tandem gait was evaluated.

Mean age of patients were 49,4; mean age of disease onset was 41, and mean disease duration was 8,1 years. Forty percent of the patients had a late-onset disease. Mean score in FTMTRS was 53,4 and 46,7 in CTRS. Mis-steps in tandem gait were present in 22,2% of the patients and five patients were completely impaired. Lower extremity tremor was present in 96,3% of the patients.

Number of mis-steps in tandem gait and CTRS total score; individual daily activity scores and A,B,C drawings; upper extremity tremor total score and postural and kinetic tremor scores had significant correlations. These findings are consistent with previous studies. Although previous studies failed to find any associations between number of mis-steps in tandem gait and lower extremity tremor, we found a correlation between lower extremity postural tremor total score and tandem gait impairment. Tandem gait was correlated with age and age of disease onset in our study similar to previous reports.

To conclude, lower extremity involvement was more frequent in ET patients than as suggested by the literature. On the other hand, as our secondary aim was to show an association between lower extremity tremor and ataxia, although lower extremity kinetic tremor was not significantly correlated, postural tremor was correlated. Furthermore, correlation between targeted tests, upper extremity kinetic tremor and number of mis-steps in tandem gait suggests ataxia may accompany ET. As this balance impairment may deteriorate with age, follow-ups of ET patients regarding this matter is important for future fall risks.

## 7. KAYNAKLAR

1. Elan D. Louis, Ruth Ottman. How Many People in the USA Have Essential Tremor? Deriving a Population Estimate Based on Epidemiological Data Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2014; 4: 259
2. Shalaby S<sup>1</sup>, Indes J<sup>2</sup>, Keung B<sup>1</sup>, Gottschalk CH<sup>1</sup>, Machado D<sup>1</sup>, Patel A<sup>1</sup>, Robakis D<sup>1</sup>, Louis ED<sup>3</sup>.<sup>1</sup>Public Knowledge and Attitude toward Essential Tremor: A Questionnaire Survey. Front Neurol. 2016 Apr 22;7:60. doi: 10.3389/fneur.2016
- 3 Theresa Ann Zesiewicz. Sheng-Han Kuo.Essential tremor BMJ Clin Evid. 2015 Dec 15;2015. pii: 1206.
4. Eung Seok Oh, Jong-Min Kim, Young Eun Kim The Prevalence of Essential Tremor in Elderly Koreans J Korean Med Sci. 2014 Dec;29 (12):1694-8
5. Rodger J Elble, MD What is essential tremor. Curr Neurol Neurosci Rep. 2013 June ; 13 (6): 353..
6. Shill HA<sup>1</sup>, Adler CH, Beach TG. Pathology in essential tremor Parkinsonism Relat Disord. 2012 Jan;18 Suppl 1:S135-7
7. Ma K<sup>1</sup>, Babij R, Cortés E, Vonsattel JP, Louis ED. Cerebellar pathology of a dual clinical diagnosis: patients with essential tremor and dystonia. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2012;2. pii: tre-02-107-6707
8. Lacerte A<sup>1</sup>, Chouinard S<sup>1</sup>, Jodoin N<sup>1</sup>, Bernard G<sup>2</sup>, Rouleau GA<sup>3</sup>, Panisset M<sup>1</sup>. Increased Prevalence of Non-motor Symptoms in Essential Tremor Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2014 Sep 2;4:162
9. Bareš M<sup>1</sup>, Husárová I, Lungu OV. Essential tremor, the cerebellum, and motor timing: towards integrating them into one complex entity. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2012;2. pii: tre-02-93-653-1
- 10 Jankovic J. Tremors: Diagnosis and Treatment. In: Principles and Practice of Movement Disorders. Livingstone Elsevier. 2007, s 460.



11. Poston KL, Rios E, Louis ED. Action tremor of the legs in essential tremor: Prevalence, clinical correlates, and comparison with age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15 (8):602-5.
12. Sharon Smaga, M.D Tremor. *Fam Physician.* 2003 Oct 15;68 (8):1545-52
13. Nicolas K. K. King Joseph Tam The Most Cited Works in Essential Tremor and Dystonia Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2016 Apr 19;6:310
14. Aysel Milanlıoğlu. Esansiyel Tremora Bir Bakış. *Kafkas J Med Sci* 2012; 2 (1):29–33
15. Louis ED<sup>1</sup>. Understanding Essential Tremor: Progress on the Biological Front. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014 Jun;14 (6):450.
16. Romero JP<sup>1</sup>, Benito-León J, Bermejo-Pareja F The NEDICES Study: Recent Advances in the Understanding of the Epidemiology of Essential Tremor Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2012;2. pii: tre-02-70-346-2
17. Babij R<sup>1</sup>, Lee M, Cortés E, Vonsattel JP, Faust PL, Louis ED. Purkinje cell axonal anatomy: quantifying morphometric changes in essential tremor versus control brains *Brain.* 2013 Oct;136 (Pt 10):3051-61
18. Gironell A. The GABA Hypothesis in Essential Tremor: Lights and Shadows Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2014 Jul 16;4:254
19. Julia'n Benito-Leo'n Essential Tremor: A Neurodegenerative Disease? Tremor Other Hyperkinet Mov. 2014; 4.
20. Louis ED<sup>1</sup>, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls *Brain.* 2007 Dec;130 (Pt 12):3297-307
21. Louis ED<sup>1</sup>, Honig LS, Vonsattel JP, Maraganore DM, Borden S, Moskowitz CB Essential Tremor Associated With Focal Nonnigral Lewy Bodies: A Clinicopathologic Study *Arch Neurol.* 2005 Jun;62 (6):1004-7.

22. Jordan E. Axelrad, BS, Elan D. Louis, Md: Reduced Purkinje Cell Number In Essential Tremor: Arch Neurol. 2008 January; 65 (1): 101–107
23. Gonzalez-Alegre P, Di Paola J, Wang K, et al. Evaluating Familial Essential Tremor With Novel Genetic Approaches: Is it a Genotyping or Phenotyping Issue? Tremor Other Hyperkinet Mov. 2014; 4.
- 24 Lorraine N. Clark 1,2 and Elan D. Louis 3 Challenges in Essential Tremor Genetics. Rev Neurol (Paris). 2015 ; 171 (6-7): 466–474
25. Elena Sa ´nchez<sup>1</sup>, Alberto Bergareche<sup>2,3,4</sup>, Catharine E. Krebs<sup>1</sup>, Ana Gorostidi<sup>2,3,4</sup>, Vladimir Makarov<sup>5</sup>, Javier Ruiz-Martinez<sup>2,3,4</sup>, Alejo Chorny<sup>6</sup>, Adolfo Lopez de Munain<sup>2,3,4,7</sup>, Jose Felix Marti-Masso<sup>2,3,4,7,\*</sup>, and Coro Paisa ´n-Ruiz<sup>1,8,9,\*</sup> SORT1 Mutation Resulting in Sortilin Deficiency and p75NTR Upregulation in a Family With Essential Tremor in a Family With Essential Tremor ASN Neuro July-August 2015: 1–13
26. Hilal Unal Gulsunera,b, Suleyman Gulsunerb, Fatma Nazli Mercanc, Onur Emre Onatd, Tom Walshb, Hashem Shahine, Ming K. Leeb, Okan Doguf, Tulay Kansug, Haluk Topalogluh, Bulent Elibolg, Cenk Akbostancı, Mary-Claire Kingb,1, Tayfun Ozcelika,d,1, and Ayse B. Tekinaya,1Mitochondrial serine protease HTRA2 p.G399S in a kindred with essential tremor and Parkinson disease Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Dec 23;111 (51):18285-90.
27. Freddy Jeanneteau, Benoı Funalot Joseph Jankovic§, Hao Deng Jean-Pierre Lagarde, Ge ´rard Lucotte\_, and Pierre Sokoloff A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremorProc Natl Acad Sci U S A. 2006 Jul 11; 103 (28): 10753–10758
- 28 J.J. Higgins, MD, R.Q. Lombardi, BS, J. Pucilowska, MS, J. Jankovic, MD, E.K. Tan, MD, and J.P. Rooney, BS. A variant in the HS1-BP3 gene is associated with familial essential tremor Neurology. 2005 February 8; 64 (3): 417–421.
29. Deng, H., Le, W. D., Guo, Y., Huang, M. S., Xie, W. J. & Jankovic, J. Extended study of A265G variant of HS1BP3 in essential tremor and Parkinson disease. (2005) Neurology 65, 651–652.

30. Zesiewicz TA<sup>1</sup>, Chari A, Jahan I, Miller AM, Sullivan KL. Overview of essential tremor *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010 Sep 7;6:401-8
31. Bhomraj Thanvi, Nelson LO, Tom Robinson Essential tremor—the most common movement disorder in older people. *Age and Ageing* 2006; 35: 344–349 Review.
32. Elan D. Louis ‘Essential Tremor’ or ‘the Essential Tremors’: Is This One Disease or a Family of Diseases? *Neuroepidemiology*. 2014; 42 (2): 81–89.
33. Elan D. Louis, M.D., M.S. Essential Tremor as a Neuropsychiatric Disorder *J Neurol Sci*. 2010 February 15; 289 (1-2)
34. Patel A<sup>1</sup>, Frucht SJ<sup>1</sup>. Isolated vocal tremor as a focal phenotype of essential tremor: a retrospective case *J Clin Mov Disord*. 2015 Mar 2;2:4 review.
35. Nora C. Hernandez Elan D. Louis Jaw Tremor Resulting in Broken Teeth: On the Essential Tremor Spectrum *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2015 Nov 2;5:354
36. Daphne Robakis a, Elan D. Louis a Head tremor in essential tremor: “Yeseyes”, “noeno”, or “round and round” *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jan;22:98-101.
37. Louis ED. Etiology of essential tremor: should we be searching for environmental causes? *Mov Disord*. 2001 Sep;16 (5):822-829
38. Louis ED, Levy G, Cote LJ, et al: Clinical correlates of action tremor in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001;58:1630-1634
39. Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson’s disease. *J Neurol Psychiatry* 1999;67:646-650
40. Kulisevsky J, Avila A, Barbanoj M, et al: Levodopa does not aggravate postural tremor in Parkinson’s disease. *Clin Neuropharmacol* 1995;18:435-442
41. Jack J. Chen, Pharm. D., and David M. Swope, M.D. Essential tremor: Diagnosis and Treatment. *Pharmacotherapy* 2003; 23 (9): 1105-1112.

42. Ondo WG, Sutton L, Dat Vuong K, Lai D, Jankovic J. Hearing impairment in essential tremor. *Neurology*. 2003 Oct 28;61 (8):1093-7
43. Biary N, Koller W, Langenberg P. Correlation between essential tremor and migraine headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990 Dec;53 (12):1060-2. Abstract
44. Louis ED, Bromley SM, Jurewicz EC, Watner D. Olfactory dysfunction in essential tremor: a deficit unrelated to disease duration or severity. *Neurology*. 2002 Nov 26;59 (10):1631-3
45. 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. Review.
46. Zádori D<sup>1</sup>, Veres G, Szalárdy L, Klivényi P, Vécsei L. Drug-induced movement d Differential effects of changes in mechanical limb properties on physiological and pathological tremor disorders *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Jun;14 (6):877-90 Abstract
47. Louis ED. Diagnosis and Management of Tremor. *Continuum (Minneapolis)*. 2016 Aug;22 (4 Movement Disorders):1143-58.
48. Klinik praktikde hareket bozuklukları. M.C. Akbostancı 2015. sah 2,3
49. Bötzel K<sup>1</sup>, Tronnier V, Gasser T. The Differential Diagnosis and Treatment of Tremor *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Mar 28;111 (13):225-35; quiz 236
50. Sharon Smaga, M.D Tremor *American Family Physician* October 15, 2003 / Volume 68, Number 8
51. Elble RJ. Central mechanisms of tremor. *J Clin Neurophysiol*. 1996 Mar;13 (2): 133-44. Review.
52. Louis, Elan Diagnosis and Management of Tremor *Movement Disorders* 2016. p1143-1158

53. Jullian Benito-Leon Orthostatic Tremor: An Update on a Rare Entity Tremor and Other Hyperkinetic Movement 2016 Reviews
54. Alberto Albens Dystonia and Tremor: The Clinical Syndromes with Isolated Tremor. Tremor and Other Hyperkinetic Movement 2016 Reviews
55. Cho.SM J.Mov Movement Disorders Following Cerebrovascular Lesion in Cerebellar Circuits.. Disord.2016 May;9 (2) 80-88
56. Oliver Bandmann Wilson's disease and other neurological copper disorders *Lancet Neurol.* 2016 January; 14 (1): 103–113
57. Mary Ann Thenganatt Personality profile in essential tremor: A case-control study Parkinsonism Relat Disord. 2012 November; 18 (9): 1042–1044.
58. Heldman DA Essential Tremor Quantification During Activities of Daily Living Parkinsonism Relat Disord. 2011 Aug;17 (7):537-42. doi: 10.1016
59. Medical Treatment of Essential Tremor ali H. rajput<sup>1,2</sup> and alex rajput<sup>1,2</sup> J Cent Nerv Syst Dis. 2014; 6: 29–39.
60. Hedera P<sup>1</sup>, Cibulčík F<sup>2</sup>, Davis TL<sup>1</sup> Pharmacotherapy of essential tremor. 2013 Dec 22;5:43-55.
61. Essential Tremor: What We Can Learn from Current Pharmacotherapy William Ondo Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2016; 6: 356.
62. Adam M. Nagy and Christopher M. Tolleson Studies have also demonstrated that this benefit can be persistent over a long period of time \* *Brain Sci.* 2016, 6 (4), 46
63. The Treatment of Tremor Susanne A. Schneider & Günther Deuschl Neurotherapeutics (2014) 11:128–138
64. Bötzel K<sup>1</sup>, Tronnier V, Gasser T. The Differential Diagnosis and Treatment of Tremor Dtsch Arztebl Int. 2014 Mar 28;111 (13):225-35;

65. Andreas Puschmann, M.D.<sup>1,2</sup> and Zbigniew K. Wszolek, M.D. Diagnosis and Treatment of Common Forms of Tremor *Semin Neurol*. 2011 February; 31 (1): 65–77.
66. Critchley E. Clinical manifestations of essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1972;35 (3):365-72.
67. Lou JS, Jankovic J. Essential tremor: Clinical correlates in 350 patients. *Neurology*. 1991;41 (2):234-8.
68. Chouinard S, Louis ED, Fahn S. Agreement among movement disorder specialist on the clinical diagnosis of essential tremor. *Mov Disord*. 1997;12: 973-976.
69. Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1993:225–234.
70. Chouinard S, Louis ED, Fahn S. Agreement among movement disorder specialist on the clinical diagnosis of essential tremor. *Mov Disord* 1997;12: 973-976
71. Meir Kestenbaum, MDa, Monika Michalec, MPHb, Qiping Yu, PhDa, Seth L. Pullman, MDa, and Elan D. Louis, MD, MSc Intention Tremor of the Legs in Essential Tremor: Prevalence and Clinical Correlates *Mov Disord Clin Pract* (Hoboken). 2015 March 1; 2 (1): 24–28
72. Elan D. Louis, M.D., M.Sc.<sup>1,2,3,4</sup>, Eileen Rios, B.S.<sup>1</sup>, and Ashwini K. Rao, Ed.D., O.T.R. Tandem Gait Performance in Essential Tremor: Clinical Correlates and Association with Midline Tremors. *Mov Disord*. 2010 August 15; 25 (11)
73. N. Cinar, S. Sahin <sup>†</sup>, T. Okluoglu Onay, S. Karsidag Balance in essential tremor during tandem gait: Is the first mis-step an important finding? *Journal of Clinical Neuroscience* 20 (2013) 1433–1437
74. Ashwini K. Rao a,\* , Arthur Gillman b, Elan D. Louis Quantitative gait analysis in essential tremor reveals impairments that are maintained into advanced age *Gait & Posture* 34 (2011) 65–70

75. Colebatch JG<sup>1</sup>, Findley LJ, Frackowiak RS, Marsden CD, Brooks DJ Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor *Lancet*. 1990 Oct 27;336 (8722):1028-30.
76. Ashwini K. Rao<sup>1,2,6\*</sup> and Elan D. Louis<sup>3,4,5</sup> Timing control of gate Rao and Louis *Cerebellum & Ataxias* (2016) 3:5.
77. Louis ED, Barnes LF, Wendt KJ, Albert SM, Pullman SL, Yu Q, Schneier FR. Validity and test-retest reliability of a disability questionnaire for essential tremor. *Mov Disord*. 2000 May;15 (3):516-23. Abstract
78. Ross GW, Dickson DW, Cersosimo M, et al. Pathological investigation of essential tremor. *Neurology*. 2004;62 (Suppl 5):A537–538. Abstract
79. Elan D. Louis, Cordelia Erickson-Davis, Rajesh Pahwa, Kelly E. Lyons, Anthony Garber, Carol B. Moskowitz, Arlene Lawton, Phyllis L. Faust, and Jean-Paul G. Vonsattel Essential tremor with ubiquitinated Purkinje cell intranuclear inclusions. *Acta Neuropathol*. 2010 Mar; 119 (3): 375–377.
80. Wang Y, Freund RK, Palmer MR. Potentiation of ethanol effects in cerebellum by activation of endogenous noradrenergic inputs. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 Jan;288 (1):211-20.
81. Moises HC, Waterhouse BD, Woodward DJ. Locus coeruleus stimulation potentiates Purkinje cell responses to afferent input: the climbing fiber system. *Brain Res*. 1981 Oct 5;222 (1):43-64
82. Louis ED<sup>1</sup>, Ford B, Frucht S, Rabinowitz D, Ottman R. Evidence for familial aggregation of tremor in normal individuals. *Neurology*. 2001 Jul 10;57 (1):110-4.83. Higgins JJ<sup>1</sup>, Pho LT, Nee LE. A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov Disord*. 1997 Nov;12 (6):859-64.
84. Gasparini M, Bonifati V, Fabrizio E, Fabbrini G, Brusa L, Lenzi GL, Meco G. Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study. *J Neurol*. 2001 May;248 (5):399-402 Abstract.

85. Benito-León J, Louis ED, Bermejo. Elderly-onset essential tremor is associated with dementia. *Neurology*. 2006 May 23;66 (10):1500-5.
86. Louis ED<sup>1</sup>. Twelve clinical pearls to help distinguish essential tremor from other tremors. *Expert Rev Neurother*. 2014 Sep;14 (9):1057-65.
87. Calzetti S<sup>1</sup>, Sasso E, Negrotti A, Baratti M, Fava R. Effect of propranolol in head tremor: quantitative study following single-dose and sustained drug administration. *Clin Neuropharmacol*. 1992 Dec;15 (6):470-6.
88. Ceravolo R<sup>1</sup>, Salvetti S, Piccini P, Lucetti C, Gambaccini G, Bonuccelli U. Acute and chronic effects of clozapine in essential tremor. *Mov Disord*. 1999 May;14 (3):468-72



## EKLER

### Ek 1. Fahn-Tolosa-Marin Tremor Değerleme Ölçeği:

#### 1-9. Tremor

- 1) İstirahatte: Baş ve gövde için yatar pozisyonda.
- 2) Postür korunurken:  
ÜE: Kollar öne uzatılmış, bilekler hafifçe açılmış, parmaklar ayrılmış.  
AE: Bacaklar kalça ve dizde bükülmüş; ayak dorsifleksiyonda iken.  
Dil: Dışarı çıkarılmış şekilde.  
Baş ve Gövde: Oturur ve ayakta durur pozisyonda iken.
- 3) Hareket (Aks) ve hedefe yönelme (İnt) halinde:  
ÜE: Parmak-burun ve diğer hareketlerle.  
AE: Fleksiyon postüründe başparmak-parmak hareketiyle.

#### 1-9 için tanımlar

- 0= Yok.  
1= Az. Aralıklı olabilir.  
2= Orta amplitüt. Aralıklı olabilir.  
3= Belirgin amplitüt.  
4= Şiddetli amplitüt.

1. **Yüz Tremoru** ----- İstirahat  
\_\_\_\_\_
2. **Dil Tremoru** ----- İstirahat  
\_\_\_\_\_
- Postural \_\_\_\_\_
3. **Ses Tremoru**----- Kine-  
tik/İntansiyonel \_\_\_\_\_
4. **Baş Tremoru** ----- İstira-  
hat \_\_\_\_\_  
Postural \_\_\_\_\_
5. **Sağ Üst Ekstremitte Tremoru**----- İstira-  
hat \_\_\_\_\_  
Postural \_\_\_\_\_  
Kinetik/İntansiyonel \_\_\_\_\_
6. **Sol Üst Ekstermite Tremoru** ----- İstira-  
hat \_\_\_\_\_  
Postural \_\_\_\_\_  
Kinetik/İntansiyonel \_\_\_\_\_
7. **Gövde Tremoru**----- İstirahat \_\_\_\_\_  
Postural \_\_\_\_\_

8. Sağ Alt Ekstremitte Tremoru----- İstira-  
hat\_\_\_\_\_

Postural\_\_\_\_\_  
Kinetik/İntansiyonel\_\_\_\_\_

9. Sol Alt Ekstremitte Tremoru----- İstira-  
hat\_\_\_\_\_

Postural\_\_\_\_\_  
Kinetik/İntansiyonel\_\_\_\_\_

### 10. El yazısı

Hastadan standart "Bu benim en iyi el yazıma bir örnektir," cümlesini, ad ve soyadı ile bir-  
likte tarihi yazmasını isteyin.

0 = Normal.

1 = Hafif Anormal. Biraz düzensiz, titretilir.

2 = Orta Anormal. Okunaklı ancak önemli ölçüde titretilir.

3 = Belirgin Anormal. Okunaklı değil.

4 = Ciddi Anormal. Bir eli ile diğerini tutmadan kalemi kağıdın üstünde tutamıyor.

11-13. Hastadan çeşitli çizimlerdeki karşılıklı noktaları çizgileri aşmadan birleştirmesini  
isteyin. Daha az etkilenmiş elden başlayarak, hastanın el veya kolunu masaya yaslanmasına  
izin vermeden, her iki eli de test edin.

11. Çizim A ----- Sağ\_\_\_\_\_

Sol\_\_\_\_\_

12. Çizim B ----- Sağ\_\_\_\_\_

Sol\_\_\_\_\_

13. Çizim C ----- Sağ\_\_\_\_\_

Sol\_\_\_\_\_

14. Dökme----- Sağ\_\_\_\_\_

Sol\_\_\_\_\_

8cm yüksekliğinde iki plastik bardağın bir tanesini üstünde 1cm boşluk kalacak şekilde dol-  
durulun. Hastadan suyu dolu bardaktan boş olana dökmesini isteyin. Her eli ayrıca test edin.

0 = Normal.

1 = Tremoru olmayan bir insandan daha dikkatli davranıyor, ancak hiç su dökül-  
müyor.

2 = Az bir miktar (%10) suyu döküyor.

3 = Önemli miktarda (%10-50) su dökülüyor.

4 = Suyun çoğunu dökmeden diğer bardağa geçiremiyor.

### 15. Konuşma

Bu değerlendirme mevcut ise spastik distoniye de kapsar.

0 = Normal.

1 = Sadece 'gergin/sinirli' olduğunda hafif ses titretilmesi.

2 = Hafif ses titretilmesi, devamlı.

3 = Orta ses titretilmesi.

4 = Ciddi ses titretilmesi. Bazı kelimeler güçle anlaşılıyor.

### 16. Beslenme (sıvı dışında) \_\_\_\_\_

0 – Normal.

1 – Hafif anormal. Bütün katı yiyecekleri ağzına götürebiliyor, nadiren döküyor.

2 – Orta anormal. Sıklıkla bezelye ve benzeri besinleri döküyor; yemeği almak için kafasını en azından yarısına kadar getirebilir.

3 – Belirgin anormal. Kesemiyor veya beslenmek için iki elini birden kullanamıyor.

4 – Ciddi anormal. Beslenmek için yardıma ihtiyacı var.

### 17. Beslenme (sıvı gıdalar) \_\_\_\_\_

0 – Normal.

1 – Hafif anormal; kaşık kullanabiliyor ancak tamamen doluyrsa kullanamıyor.

2- Orta anormal; kaşık kullanamıyor; bardak ya da fincan kullanıyor.

3 – Belirgin anormal; bardak ya da fincandan su içebiliyor ancak iki elini de kullanması gerekiyor.

4 – Ciddi anormal; pipet kullanması gerekiyor.

### 18. Hijyen \_\_\_\_\_

0 – Normal.

1 – Hafif anormal. Her şeyi yapabiliyor ancak ortalama bir insandan daha çok dikkat etmesi gerekiyor.

2- Orta anormal. Her şey yapabiliyor ancak hataları var. Titreme sebebiyle elektrikli traş makinesi kullanıyor.

3 – Belirgin anormal. İki elini birden kullanmadığı sürece ruj sürmek, traş olmak (elektrikli traş makinesi dahil) gibi görevleri yerine getiremiyor.

4 – Ciddi anormal. Herhangi bir ince motor hareketi yardımsız gerçekleştiremiyor.

### 19. Giyinme \_\_\_\_\_

0 – Normal.

1 – Hafif anormal. Her şeyi yapabiliyor ancak ortalama bir insandan daha çok dikkat etmesi gerekiyor.

2 – Orta anormal. Her şey yapabiliyor ancak hataları var.

3 – Belirgin anormal. Düğme ilikleme veya ayakkabı bağcığı bağlama gibi diğer aktivitelerde yardıma ihtiyaç duyuyor.

4 – Ciddi anormal. Kaba motor işlevler için bile yardıma ihtiyaç duyuyor.

### 20. Yazma \_\_\_\_\_

0 – Normal.

1 – Hafif anormal. Okunaklı. Mektup yazabiliyor.

2 – Orta anormal. Okunaklı ancak mektup yazamıyor.

3 – Belirgin anormal. Okunaklı değil.

4 – Ciddi anormal. Çek ya da imza gerektiren diğer evrakları imzalayamıyor.

### 21. Çalışma \_\_\_\_\_

0 – Titreme çalışmasını engellemiyor.

1 – İşini yapabiliyor ancak ortalama bir insandan daha çok dikkat etmesi gerekiyor.

2 – Her şey yapabiliyor ancak hataları var. Titreme sebebiyle normalden daha düşük performans sergiliyor.

3 – Sıradan işleri yapamıyor. Titreme sebebiyle işini değiştirmiş. Titreme sebebiyle ütü yapmak gibi ev işlerindeki becerisi kısıtlanmış.

4 – Herhangi bir işte çalışmıyor. Ev işleri ciddi kısıtlanmış.

## Ek 2. Klinik Tremor Değerleme Ölçeği

### 1-9. Tremor

İstirahat halinde değerleyin:

1. **Baş**
2. **Gövde**
3. **ÜE:** Kollar öne uzatılmış, eller yere paralel, parmaklar ayrılmış şekilde.
4. **AE:** Bacaklar kalçadan ve dizden
5. **Ayak:** Dorsofleksiyonda iken.
6. **Dil:** Dışarı çıkarılmış şekilde.
7. **Baş ve Gövde:** Oturur ve ayakta dururken.

Hareket ve hedefe yönelme halinde değerleyin:

8. **ÜE:** Parmak-burun ve diğer hareketlerle.
9. **AE:** Fleksiyon postüründe başparmak-parmak hareketiyle.

- 1 – Yok.  
2 – Hafif (amplitüt <0.5cm); aralıklı olabilir.  
3 – Orta (amplitüt 0.5-1cm); aralıklı olabilir.  
4 – Belirgin (amplitüt 1-2cm)  
5 – Ciddi (amplitüt >2cm)

### 10. El Yazısı

Hastadan standart “Bu benim en iyi el yazıma bir örnektir,” cümlesini, ad ve soyadı ile birlikte tarihi yazmasını isteyin.

- 0 – Normal.  
1 – Hafif Anormal; biraz düzensiz, titrek.  
2 – Orta Anormal; okunaklı ancak önemli ölçüde titreme.  
3 – Belirgin Anormal; okunaklı değil.  
4 – Ciddi Anormal; bir eli ile diğerini tutmadan kalemi kağıdın üstünde tutamıyor.

### 11-13. Şekil Çizme

Hastadan çeşitli çizimlerdeki karşılıklı noktaları çizgileri aşmadan birleştirmesini isteyin. Daha az etkilenmiş elden başlayarak, hastanın el veya kolunu masaya yaslanmasına izin vermeden, her iki eli de test edin.

- 0 – Normal.  
1 – Hafif titrek; nadir olarak çizgileri geçebilir.  
2 – Orta titrek veya sıklıkla çizgileri geçiyor.  
3 – Zorlukla tamamlıyor; pekçok hata mevcut.  
4 – Çizimi tamamlayamaz.

### 14. Dökme

8 cm yüksekliğinde iki plastik bardağın bir tanesini üstünde 1cm boşluk kalacak şekilde doldurulun. Hastadan suyu dolu bardaktan boş olana dökmesini isteyin. Her iki eli ayrı ayrı test edin.

## 15. Konuşma

Bu değerlendirme mevcut ise spastik distoniyi de kapsar.

0 – Normal.

1 – Sadece 'gergin/sinirli' olduğunda hafif ses titremesi.

2 – Hafif ses titremesi, devamlı.

3 – Orta ses titremesi.

4 – Ciddi ses titremesi; bazı kelimeler güçlüklerle anlaşılıyor.

## 16. Beslenme (sıvı dışında)

0 – Normal.

1 – Hafif anormal; bütün katı yiyecekleri ağızına götürebiliyor, nadiren döküyor.

2 – Orta anormal; sıklıkla bezelye ve benzeri besinleri döküyor; yemeği almak için kafasını en azından yarısına kadar getirebilir.

3 – Belirgin anormal; kesemiyor veya beslenmek için iki elini birden kullanamıyor.

4 – Ciddi anormal; beslenmek için yardıma ihtiyacı var.

## 17. Beslenme (sıvı gıdalar)

0 – Normal.

1 – Hafif anormal; kaşık kullanabiliyor ancak tamamen doluyorsa kullanamıyor.

2 – Orta anormal; kaşık kullanamıyor; bardak ya da fincan kullanıyor.

3 – Belirgin anormal; bardak ya da fincandan su içebiliyor ancak iki elini de kullanması gerekiyor.

4 – Ciddi anormal; pipet kullanması gerekiyor.

## 18. Hijyen

0 – Normal.

1 – Hafif anormal; her şeyi yapabiliyor ancak ortalama bir insandan daha çok dikkat etmesi gerekiyor.

2 – Orta anormal; her şey yapabiliyor ancak hataları var; titreme sebebiyle elektrikli traş makinesi kullanıyor.

3 – Belirgin anormal; iki elini birden kullanmadığı sürece ruj sürmek, traş olmak (elektrikli traş makinesi dahil) gibi görevleri yerine getiremiyor.

4 – Ciddi anormal; herhangi bir ince motor hareketi yardımsız gerçekleştiriyor.

## 19. Giyinme

0 – Normal.

1 – Hafif anormal; her şeyi yapabiliyor ancak ortalama bir insandan daha çok dikkat etmesi gerekiyor.

2 – Orta anormal; her şey yapabiliyor ancak hataları var.

3 – Belirgin anormal; düğme ilikleme veya ayakkabı bağcığı bağlama gibi diğer aktivitelerde yardıma ihtiyaç duyuyor.

4 – Ciddi anormal; kaba motor işlevler için bile yardıma ihtiyaç duyuyor.

## 20. Yazma

0 – Normal.

1 – Hafif anormal; okunaklı; mektup yazabiliyor.

- 2 – Orta anormal; okunaklı ancak mektup yazamıyor.
- 3 – Belirgin anormal; okunaklı değil.
- 4 – Ciddi anormal; çek ya da imza gerektiren diğer evrakları imzalayamıyor.

## 21. Çalışma

- 0 – Titreme çalışmasını engellemiyor.
- 1 – İşini yapabiliyor ancak ortalama bir insandan daha çok dikkat etmesi gerekiyor.
- 2 – Her şey yapabiliyor ancak hataları var; titreme sebebiyle normalden daha düşük performans sergiliyor.
- 3 – Sıradan işleri yapamıyor; titreme sebebiyle işini değiştirmiş; titreme sebebiyle ütü yapmak gibi ev işlerindeki becerisi kısıtlanmış.
- 4 – Herhangi bir işte çalışmıyor; ev işleri ciddi kısıtlanmış.



### Ek 3. Alt Ekstremitte Tremor ve Tandem Yürüme Değerleme Ölçeği

Her iki alt ekstremitte tremor ayrı ayrı değerlendirilip 0-3 arasında derecelendirilir:

0=Görülebilir bir tremor yok.

0.5=Şüpheli tremor mevcut.

1=Düşük amplitütlü tremor mevcut.

1.5=Aralıklı orta amplitütlü tremor (tekrarların %50'sinden az) mevcut.

2=Sürekli orta amplitütlü tremor mevcut.

3=Yüksek amplitütlü tremor mevcut.

	Tremor Derecesi
Sağ Alt Ekstremitte	
Sol Alt Ekstremitte	