TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ESANSİYEL TREMORDA İŞİTME AZLIĞI

Dr. Nurhan YILMAZ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Adil ÇULCUOĞLU

ANKARA

2008

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ESANSİYEL TREMORDA İŞİTME AZLIĞI

Dr. Nurhan YILMAZ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Adil ÇULCUOĞLU

ANKARA

2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin deneyimleri ve bilgi birikimlerini bizimle paylaşan değerli hocalarım Nöroloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Nermin Mutluer ve tez danışmanım Prof. Dr. Adil Çulcuoğlu'na

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

Tezime desteklerinden dolayı Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Muharrem Gerçeker, Dr. Ahmet Tatarağası ve odyoloji laboratuarı çalışanlarına

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

Hoşgörü ve anlayışıyla her zaman yanımda olan, sabrını ve sevgisini esirgemeyen sevgili eşim ve biricik kızıma çok teşekkür ederim

Dr. Nurhan Yılmaz

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR ii

İÇİNDEKİLER iii

KISALTMALAR iv

TABLOLAR ve ŞEKİL LİSTESİ v

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

3. MATERYAL VE METHOD 25

4. BULGULAR 27

5. TARTIŞMA 38

6.SONUÇLAR 42

ÖZET 43

SUMMARY 44

KAYNAKLAR 45

EKLER

EK 1 52

EK 2 54

EK 3 56

EK 4 58

KISALTMALAR

dB	Desibel
EEG	Elektroensefalografi
EMG	Elektromyelografi
ET	Esansiyel tremor
GABA	Gama amino-butirik asit
Hz	Herz
MR	Magretik rezonans
MGC	Medial genikulat cisim
OAE	Oto akustik emisyon
OKB	Orta kulak basıncı
PET	Pozitron emisyon tomografi
PH	Parkinson Hastalığı

TABLOLAR

Sayfa no

Tablo 1. Esansiyel tremorda tremorun vücut bölümlerine göre dağılımı……..,,,,,8

Tablo 2. Esansiyel tremor ve parkinson hastalığında ayırıcı tanı…….,,,,11

Tablo 3. Çalışmamızdaki hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı……,,,,27

Şekil 1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları grafiği…….,,,,27

Tablo 4. Çalışmamızdaki hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı……..,,,,,28

Tablo 5. Literatürdeki hastaların yaş dağılımı……..,,,,28

Tablo 6. Literatür ve çalışmamızdaki ET hastalarının işitme azlığı günlük yaşam etkinlikleri ölçeği puanlarının karşılaştırılması…….,,,,,29

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda saf ses ortalamasının sağ ve sol kulakta Karşılaştırılması,,,,,

Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunda stapes refleksinin sağ ve sol kulakta karşılaştırılması ,,,

1. GİRİŞ

Esansiyel tremor (ET) kolların ve başın postural tremoruyla karekterize olan ve erişkinlerde en sık görülen hareket bozukluğudur (1). Hastalık kadın ve erkek cinsiyeti eşit olarak etkiler. Hastaların %40'ında ilk semptom ikinci dekatta, diğer %40'lık kısmında ise altıncı dekatta ortaya çıkar (2). Hastalığın prevalansı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Prevalansı %0.01-%5 arasında değişmektedir (3). Türkiye'de, Mersin ilinde, 40 yaş ve üzeri bireylerde kapı-kapı yapılan epidemiyolojik çalışmada ET prevalansı %4 olarak bulunmuştur (4).

Hastalığın yüksek prevalansına rağmen patogenezi hala bilinmemektedir. Görüntüleme çalışmaları inferior olivar nükleus, nükleus ruber ve dentat nükleus ortasında yerleşen Guillan Mollaret üçgenindeki anormalliğe işaret etmektedir (5). Esansiyel tremor bazı vakalarda otozomal dominant geçiş gösterebildiği gibi bazı vakalarda sporadik olarak da görülebilir. Birçok çalışmada hastaların %50-70'inin ailesinde ET bulunduğu tespit edilmiştir. Bunların yaklaşık %50'sini de birinci derece akrabalar oluşturmaktadır (6). Birinci derece akrabalarında ET olan bireylerin bu hastalığı geliştirme olasılığı kontrollerden beş kat daha fazla bulunmuştur (7).

Esansiyel tremor tanısı hikaye ve nörolojik muayene ile konur. Hastalığın tanınmasına yardımcı olacak biyolojik gösterge, bir test veya görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır. Esansiyel tremor'da tedavi hastanın işlevselliği etkilendiği zaman gereklidir. Esansiyel tremor için tedavi seçenekleri farmakolojik tedaviler, cerrahi tedaviler ve diğer modalitelerden oluşmaktadır (8).

Çalışmamızın amacı ET'la işitme azlığı arasında ilişki olup olmadığını saptamak ve odyometrik testlerle ilişkinin nitelik ve niceliğini dökümante etmektir. Bu konuyla ilgili daha önce yapılmış olan tek bir çalışma mevcuttur (9). Ondo ve arkadaşlarının 2003 yılında yapmış olduğu bu çalışmada ET'lu hastalarda sensöri-nöral işitme azlığı sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir. İşitsel uyarı sırasıyla ventral talamus (medial geniculate nükleus) ve temporal girusa iletilir. Esansiyel tremorda da ventral talamusun anormal uyarılmasından şüphelenilmektedir. Bu sebeple hem işitme azlığı hem de ET'un ventral talamustaki fizyolojik perturbasyona (düzensizliğe) bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca hücreler arası bağlantı sağlayan connexin proteinlerin bozukluğunun da etyolojiyi yer aldığı düşünülmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 TREMOR

Tremor bir vücut parçasının ritmik, ossilator, sinuzoidal hareketidir. En yaygın hareket bozukluğudur. Agonist ve antagonist kasların alternan veya simultan olarak kontraksiyonu sonucu ortaya çıkar (10,11).

Tremor sınıflandırılması (11)

1- İstirahat tremoru: Bir vücut parçası tamamen yerçekimine karşı desteklendiğinde ve istemli kas kasılması olmadığı durumda mevcut olan tremordur. Genelde oturan bir kişide kucakta yer alan üst ekstremitede gözlenir. Etkilenen vücut parçasının istemli hareketiyle kaybolur.

2- Aksiyon tremoru: İstemli kas kasılması esnasında ortaya çıkan tremordur. Üç bileşeni mevcuttur.

a- Postural tremor: Yerçekimine karşı bir postürü devam ettirme esnasında ortaya çıkan tremordur (örneğin kollar gergin olarak eller öne uzatıldığında).

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 tremor'dan daha fazla özürlülük 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 amplitütü artar. Multiple skleroz ve alkole bağlı serebellar dejenerasyon durumlarında görülebilir. Görev spesifik tremor ise oldukça spesifik olan beceriler esnasında ortaya çıkar (örneğin piyano çalma).

c- İzometrik tremor: Sabit bir objeye karşı kas kontraksiyonu sonucu ortaya çıkan tremordur (örneğin eller yumruk yapıldığında, duvar itilirken).

TREMORUN DEĞERLENDİRİLMESİ (13)

Tremor başlıca 4 şekilde değerlendirilebilir:

1- Fizyolojik testler: Akselometri, Elektromyelografi (EMG)

2- Subjektif klinik yöntemler: Tremor değerleme ölçekleri, Archimedes spirali çizme, el yazısı.

3- Objektif fonksiyonel performans testleri: Dokuz delikli tahta testi (tahtadan yapılmış dokuz cismi uygun deliklere yerleştirme), volumetri

4- Disabilite ve hayat kalitesi değerlendirme ölçekleri

Tremorun değerlendirilmesi sonucu tremor tipinin tespiti yapılır ve etyolojiye yönelik araştırılmalara gidilir.

2.2 ESANSİYEL TREMOR

Esansiyel tremor kolların ve başın postural tremoruyla karakterize olan ve erişkinlerde en sık görülen hareket bozukluğudur. En önemli motor özelliği kollar ve kranyal yapılar (boyun, ses) dahil olmak üzere vücudun birkaç bölgesini tutabilen 4-12 Hz'lik tremorun varlığıdır. Bacaklar nadiren tutulur (1).

2.3 EPİDEMİYOLOJİ VE SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Hastalık kadın ve erkek cinsiyeti eşit olarak etkiler. Hastaların %40'ında ilk semptom ikinci dekatta, diğer %40'lık kısmında ise altıncı dekatta ortaya çıkar (2). Sıklığı yaşla beraber artar. Yenidoğan ve çocuklarda da bildirilmiştir. Hastalığın prevalansı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Yeni Gine'de %0,3 (tüm yaş grupları), Finlandiya'da %5,5 (40 yaşın üzeri), Amerika'da %0,4 (40 yaşın üzeri), Çin'de %0,01 (tüm yaş grupları), Nijerya'da %0,01 (tüm yaş grupları), Hindistan'da %1,6 (tüm yaş grupları), İspanya'da %0,6 (tüm yaş grupları), Etiyopya'da %0,04 (tüm yaş grupları), İtalya'da %0,4 (tüm yaş grupları), Kanada'da %14 (65 yaş ve üzerinde), Uruguay'da %0,2 (tüm yaş grupları), Amerika'da %22 (65 yaş ve üzerinde) ve İspanya'da %4,8 (65 yaş ve üzerinde) olarak bulunmuştur. Çalışmaların yapıldığı yaş grupları ve kullanılan tanı kriterleri birbirinden farklıdır (3). Türkiye'de, Mersin ilinde,

40 yaş ve üzeri bireylerde kapı-kapı yapılan epidemiyolojik çalışmada ET prevalansı %4 olarak bulunmuştur (4).

2.4 PATOFİZYOLOJİ

Hastalığın yüksek prevalansına rağmen patogenezi hala bilinmemektedir. Görüntüleme çalışmaları inferior olivar nükleus, nükleus ruber ve dentat nükleus ortasında yerleşen Guillan Mollaret üçgenindeki anormalliğe işaret etmektedir (5).

Yapılan çalışmalarda beynin bazı bölgelerinde kontrollerle karşılaştırıldığında noradrenalin konsantrasyonlarının yüksek olduğu gösterilmiştir. Noradrenalin konsantrasyonu lokus sereleus'ta beş kat, dentat nukleus'ta 130 kat, serebellar korteks'te iki kat yüksek bulunmuştur (13).

Esansiyel tremor'lu hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında beyin omurilik sıvısındaki GABA, glisin ve serin konsantrasyonu kontrollerden daha düşük, glutamat konsantrasyonu ise hafif artmış olarak bulunmuştur (14).

Farklı çalışmalarda alkol, benzodiazepin gibi GABA'erjik mekanizmalar ile çalışan ilaçların tremoru bastırdığı gözlenmiş ve bozulmuş GABA'erjik transmisyonun patogenezde rol almış olabileceği ileri sürülmüştür (6,15).

Ayrıca harmane konsantrasyonları sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulunmuştur. Harmane lipofilik beta karbolin alkoloidtir. Bitki kökenli yiyecek ve içeceklerde bulunurlar. İnsanda endojen olarak da sentezlenebilirler. Esansiyel tremor'lu hastalarda bu maddelerin yüksek olmasının sebebinin diyetle alımlarının artmasına, endojen sentezininin artmasına veya metabolizmalarının azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (16).

Fizyolojik tremorun aksine ağırlık eklenmesi ile ET frekansının azalmaması santral mekanizmaların primer yol oynadığını göstermektedir. Pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmaları ve fonksiyonel magnetik rezonans çalışmaları serebellum, kırmızı nükleus ve talamus'un anormal aşırı aktivitesini ortaya koymuştur. Esansiyel tremor'lu hastalarda yapılan PET çalışmalarında ayrıca bazal ganglionlarda fluorodopa alımı kontrollerin %10-13 altında bulunmuştur (17) .

Magnetik rezonans spektroskopi (MRS) çalışmalarında bilateral serebellumda N-asetil-L-aspartat / kreatinin oranı ve N-asetil-L-aspartat / kolin oranı kontrollerle karşılaştırıldığında ET'si olan hastalarda düşük olarak bulunmuştur.

Esansiyel tremor'da serebellum'un tutumuna ek olarak serebral korteksin de ET oluşumunda rol oynadığına ilişki bazı kanıtlar mevcuttur. Hellwing ve meslektaşları (2001) eş zamanlı elektroensefalografi (EEG) ve elektromyelografi (EMG) kayıtlama kullanarak ET'li dokuz hastanın beşinde anlamlı kortikomusküler koherans göstermişlerdir.

Esansiyel tremor'da olivo-serebellar-talamokortikal devre tutulumu C^{15}-işaretli CO_2 inhalasyonu esnasında PET ile ölçülen serebral kan akımı değişiklikleri ile desteklenmiştir. Yazarlar bu tekniği kullanarak ET hastaları ve kontrol grubunda serebral ve serebellar kan akımı değişikliklerini kaydetmişlerdir. Kontrol bireyleri bir kolu öne doğru öne doğru uzatıyorken kontrlateral serebral korteks ve suplamenter alanda kan akımının artmış olduğunu göstermişlerdir. Esansiyel tremor'lu hastalarda tek taraflı postural kol tremoru her iki serebellar hemisferde ve kontrlateral striatal, talamik ve sensorimotor kortekste (suplamenter alanda değil) belirgin kan akımı artışı gösterilmiştir. Araştırmacılar serebellar artmış kan akımının tremorun oluşumunda görevli nöronların artmış aktivitesini yansıttığını ve ET'nin talamus ve motor korteks yoluyla spinal korda iletilen olivoserebellar yollar içindeki osilasyonlarına bağlı olduğu ileri sürmüşlerdir.

Esansiyel tremor hastalarının postmortem çalışmalarında nigrostriatal patoloji kanıtı gösterilememiştir (18).

Louis'in 2005-2007 yılında yapmış olduğu ET'li 33 vakalık postmortem çalışmada, ET'nin iki tipi tanımlanmıştır Vakaların ¾'ünde serebellar dejeneratif değişikliklerle giden (ETCBR) tip , ¼'ünde beyin sapında lewy cismi olup serebellumun korunduğu tip (LBVET) gözlenmiştir. Serebellar dejeneratif değişikliklerle giden tipinde torpido hücre sayısında artma, aşırı olmayan purkinje hücre dejenerasyonu gözlenmiştir. Bu nedenle serebellar atrofi gözlenmemiştir. Bu çalışmada ilginç olan 25 yaşında başlayan şiddetli ET'si olan ve 91 yaşında öldüğünde parkinsoniyan belirtileri olmayan bir olguydu. Bu vakada ET ile lewy cisimciği hastalığı arasında bir bağa ileri kanıt sağlayan, lokus seruleusa lokalize lewy cisimciği gözlenmiştir (19)

2.5 GENETİK

Esansiyel tremor bazı vakalarda otozomal dominant geçiş gösterebildiği gibi bazılarında da sporadik olarak görülür. Birçok çalışmada hastaların %50-70'inin ailesinde ET bulunduğu tespit edilmiştir. Bunların yaklaşık %50'sini de birinci derece akrabalar oluşturmaktadır (6).

Birinci derece akrabalarında ET olan bireylerin bu hastalığı geliştirme olasılığı kontrollerden beş kat daha fazla bulunmuştur (20).

Akrabalardaki tremor çoğunlukla, yanlış bir şekilde yaşlanma, stress, sinirlilik, Parkinson hastalığı, alkolizm, eşlik eden bir hastalık veya ilaçlara bağlanmaktadır. 46 ET hastasının 169 akrabası ile yapılan ile çalışmada 12'si (%7.5) muhtemel veya kesin ET olarak tanımlanmıştır. Ancak 12 hastanın sadece ikisi indeks hasta (ET'li hasta) tarafından tremor sahibi olarak bildirilmiştir (sensitivite %16.7). 136 normal akrabadan sadece biri tremoru olduğunu bildirmiştir (spesifite %99.3) (21).

Esansiyel tremor için tespit edilen üç şüpheli lokus bulunmaktadır. ETM1 veya FET 3q13.1, ETM2 2p22-p25, ETM3? 6p23 kromozomu üzerinde yer almaktadır (23).

Esansiyel tremor hastalarının kontrol popülasyondan daha uzun yaşadığı klinik gözlemine destek Jankovic ve meslektaşlarının ET hastalarının tremoru olan ebeveynlerinin, tremoru olmayan ebeveynlere göre 9.2 yıl daha uzun yaşadığını bulmuş olmalarıdır (24). Familyal tremor ile anlamlı olarak uzun yaşam süresi, familyal tremorun bir miktar yaşlanma karşıtı etki sağladığını düşündürmektedir. Alternatif olarak ET hastaları uzun yaşamı destekleyen diyete, mesleki ve fiziksel alışkanlığa yönlendiren kişilik özelliğine sahip olmalarıdır.

Esansiyel tremor'un genetik kökenli olduğuna dair sağlam kanıtlara rağmen bazı araştırmacılar özellikle monozigotik ikizlerde konkordansın sadece %60 olmasından dolayı çevresel faktörlerin de rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (25).

Ancak Danimarkalı ikiz kayıt sisteminden sağlanan 92 ikizi kapsayan bir çalışmada Tremor Araştırma ve İnceleme Grubu kriterleri kullanıldığında, konkordans oranı monozigotik ikizlerde %93, dizigotik ikizlerde %29 olarak bulunmuştur (26).

Sporadik vakalarda ise hastalığın ortaya çıkmasında genetik veya çevresel risk faktörlerinin rol oynadığı düşünülmektedir (27).

2.6 KLiNiK

Üst ekstremitelerin distal bölümlerini etkileyen bilateral postural ve kinetik tremor ile karekterize bir hastalıktır. Geç dönemde istirahat tremoru da eklenebilir. Yapılan çalışmalarda yaklaşık beş hastadan bir tanesinde istirahat tremoru olduğu tespit edilmiştir. Bu durum en az iki aktivite (ayakta durama, yürüme ve oturma) esnasında ortaya konmuştur. İstirahat tremorunun temelinde yatan mekanizma henüz tam olarak açıklanamamaktadır. Bu durumun sebebinin bazal ganglion tutulumu olduğu düşünülmektedir (28).

Esansiyel tremor'a benzer postural tremor Parkinson hastalığı (PH) olgularının %93'ünde ortaya çıktığı ve ipsilateral istirahat tremoru ile korele ancak başlangıç yaşı veya hastalık süresi ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (29).

Fenomenolojik olarak ET'ye benzer PH postural tremoru bazı araştırmacılarca eş zamanlı bulunan ET'ye bağlanmıştır. Bazı grup araştırmacılara göre de iki hastalığın birlikteliğinin 'sık görülen iki hastalığı şans eseri birlikteliğini temsil ettiği' inancına sahiplerdir. Esansiyel tremor 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 tremor'da olduğu gibi kolların öne uzatılması ile hemen görülenin tersine PH'nın re-emergent tremoru genellikle saniyelere süren bir gecikmeden sonra belirir (30). Ayrıca PH ile ilişkili postural tremor çoğunlukla levodopaya yanıt verir oysa ET'nin postural tremora yanıt vermez (31).

Esansiyel tremor-PH ilişkisini araştırmak için sonradan PH geliştiren, çocukluk çağı başlangıçlı 22 ET hastası değerlendirilmiştir (Jankovic ve ark.2004). Asimetrik ET bildiren 11 hastanın 10'unda PH semptomları ET tremorunun daha şiddetli olduğu tarafta başlamıştır (%90.9, X2=0.66, P=.024) ve %68.2'si ilk PH belirtisi olarak tremorlarında değişim bildirmişlerdir. Bu bulgular ET ve PH'nın aynı hasta ve ailede birlikteliğini açıklayan çocukluk çağı ET'nin erişkin tremor baskın PH'ya dönüştürdüğünü düşündürmektedir. Esansiyel tremor'la ilişkili gen mutasyonlarının bazı hastaları sonradan PH gelişimine yatkın hale getirdiği ileri sürülebilmektedir. En az 10 yıldır (ortalama:19.2 yıl) asimetrik postural tremoru olan ve istirahat tremoru olmayan, başlangıçta ET tanısı almış 13 hastalık benzer bir çalışmada hastaların tümünde sonradan PH geliştirmiş (32).

Esansiyel tremor'da ikinci en sık etkilenen vücut parçası baştır. Fakat el tremorunun yokluğunda baş tremoru pek görülmez. Baş tremoru kadınlarda erkeklere göre dört kat daha sık gözlenmektedir. Genelde el tremorunun ardından ortaya çıkmaktadır. İzole baş tremoru durumunda boyun ağrısı da varsa bunun spazmodik tortikollisle ilişkili distonik tremor olabileceği akılda tutulmalıdır. Başın ET'u horizontal (no-no tremor) veya vertikal (yes-yes tremor) şekilde olabilir. Bacaklar, dil ve yumuşak damak etkilenmişse dizartrik konuşma görülebilir (33).

Az miktarda alkol alımı tremorun geçici olarak rahatlamasına yol açar. 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'a çok benzemektedir (33).

Esansiyel tremor'lu bazı hastalarda dişli çark benzeri rijidite görülebilir (Froment bulgusu). Bu bulgu parkinsonizmde görülen rijidite ile karıştırılmamalıdır (33). Esansiyel tremor'da görülen hafif rijidite PH'ı anlamına gelmez.

Esansiyel tremor monosemptomatik bir hastalık olarak tanımlanmasına rağmen bazı hastalarda ataksi veya kognitif bozukluklar görülebilir. Esansiyel tremor hastalarında mental işlevsellik genellikle sağlam olsa da, kognitif performansın ayrıntılı değerlendirilmesi verbal akıcılık, isimlendirme, mental set kaydırma, verbal çalışma belleği ve diğer kognitif işlev testlerinde bazı hafif anormallikler saptanmıştır. Esansiyel tremorlu yaşlı hastalar ET'li olmayanlara göre muhtemel demans riskine sahip olabilirler (34). Migren tipi başağrısı, olfaktör ve işitme sorunları esansiyel tremorlu hastalarda daha fazladır (9, 35, 36).

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

Etkilenen vücut parçası	%
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 (37)

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 hikayesi,
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

1- İLAÇ KULLANIMI

Bazı ilaçların alımını takiben, bazı ilaçların intoksikasyonlarında ve bazı maddelerin de kesilmesiyle çeşitli tremor tipleri ortaya çıkabilir. 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. Valproik asit alan hastaların başlangıçtan 12 hafta sonra yaklaşık % 25'inde tremor oluşur. İlacın dozunun azaltılmasıyla tremor hafifler.

Lityum kullanıldığı zaman ellerde 8-12 Hz'lik postural tremora yol açabilir. Bu ilacın serum konsantrasyonuyla doğrudan ilişkilidir. Lityum toksisitesinde serebellumda hasar oluşur. Postural ve intansiyonel tremor ortaya çıkar. Amiodaron doza bağımlı geri dönüşümlü postural tremor, ataksi ve periferik nöropati gibi nörolojik bulgular oluşturabilir. Kafein alımı fizyolojik tremoru artırabilir. Nöroleptik

ilaçlar ve metoklopramid gibi dopamine reseptör blokerleri parkinsonian tremora yol açabilir. Arsenik, manganez ve civa gibi ağır metaller de tremor oluşturabilir (39).

Akut alkol alımı fizyolojik ve ET'u geçici olarak baskılar fakat alkol kesilmesiyle postural tremor meydana gelir. Kronik alkolizmde serebellar tremor oluşur. Aşağıda tremor ortaya çıkaran ilaçlar ve oluşturduğu tremor tipleri gösterilmiştir (10).

Postural tremora yol açan ilaçlar: Amiodoron (Cordorone), Amfetamin, beta-adrenerjik agonistler (Albuterol), Kafein, Kalsitonin, Kokain, Siklosporin, Dopamin, Lityum, Prokainamid, Steroidler, Teofilin, tiroid hormonları, trisiklik antidepresanlar, Valproik asit

İntansiyonal tremora yol açan ilaçlar: Kronik alkol kullanımı, lityum toksisitesi

İstirahat tremoruna yol açan ilaçlar: Metoklopramid, nöroleptikler (haloperidol), trifluperazine

2.PARKİNSON HASTALIĞI

Parkinson hastalığının kardinal klinik belirtileri istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi, postural reflekslerin kaybı ve donma fenomenidir. Kesin parkinsonizm tanısı koymak için; bir tanesi istirahat tremoru veya bradikinezi olmak üzere en az iki semptomun olması gerekmektedir. 20-80 yaşları arasında görülebilmekte iken ortalama başlangıç yaşı 55'dir. Parkinson hastalığı erkeklerde daha sıktır. Kadın erkek oranı 2/3 dür. Prevalansı 160/100000, insidansı 20/100000/yıldır. İnsidansı ve prevelansı yaşla birlikte artmaktadır. Substantia nigradaki dopaminerjik nöronların %60'ı, sriatumdaki dopaminin de %80'i kaybolduğunda hastalık semptomatik hale gelir (41,42).

Tablo 2. Esansiyel tremor ve parkinson hastalığında ayırıcı tanı

	Esansiyel tremor	**Parkinson hastalığı**
Tremor tipi	Postural/kinetik bazen istirahat	İstirahat/postural nadiren kinetik
Başlangıç yaşı	Bimodal 15-20, 50-70	55-65
Simetri	Bilateral	Unilateral
Frekans	4-10	4-6 istirahat, 4-10 postural
Aile hikayesi (%)	50	10
Alkole yanıt	+++	0
Antikolinerjiklere yanıt	0	++
Primidona cevap	+++	0
Levodopaya yanıt	0	+++
Propronolola cevap	+++	+
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 çıkabilit	Var
Postural tremor	Yok	Var

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

3- FİZYOLOJİK TREMOR

Fizyolojik tremor asemptomatik, küçük amplitüdlü, 9-12 Hz frekanslı bir tremordur. Olivoserebellar sistem içindeki spontan aktivitenin sonucu olabilir. Miyokard kasılması (ballistokardiogram) ile oluşan vücut vibrasyonu, kas-iskelet sisteminin rezonans özelliği, motor nöron ateşlenmesi, kas beta reseptör aktivitesinin durumu ve gerilme refleksi gibi periferal faktörlerden etkilenir. Belli durumlarda kuvvetlenebilir (43).

Daha çok stress, anksiyete, yorgunluk, soğuk, açlık, hipoglisemi ve hiperglisemi, tirotoksikoz gibi metabolik bozukluklarda kuvvetlenir. Aksiyon tremoru şeklinde kendini gösterir.

Hastanın rutin biyokimya ve hemogram incelemesi, tiroid fonksiyon testleri ve ilaç kullanımının araştırılması tanıya yardım eder.

Fizyolojik tremoru artıran ilaçlar: Beta adrenerjik agonistler, Kafein, Karbamazepin, Epinefrin, Fluoksetin, Haloperidol, hipoglisemik ajanlar, Lityum, Metilfenidat, Pseudoefedrin, Terbutalin, Teofilin, tiroid hormonları, trisiklik antidepresanlar, Valproik asit

Fizyolojik tremoru azaltan ilaçlar: Alkol**,** Benzodiazepinler**,** beta adrenerjik antagonistler**,** Primidon

4- PRİMER ORTOSTATİK TREMOR

Ayakta duruş esnasında alt ekstremite ve gövdede ortaya çıkar. Üst ekstremitelerde de ortaya çıkabilir. Yürüme, oturma veya uzanmayla ortadan kalkar. Frekansı 13 ile 18 Hz arasındadır (44).

5- DİSTONİK TREMOR

Distoninin etkilediği vücut parçasında görülen postural bir tremordur (44). Repetetif distonik hareketlerin ritmikmiş gibi gözükmesidir.

6- GÖREV SPESİFİK TREMOR

Spesifik motor aktivite esnasında görülür. Bu tip tremorun en sık karşılaştığımız şekli primer yazıcı tremorudur (44).

7- HOLMES TREMOR (RUBRAL VEYA MEZENSEFALİK TREMOR)

Genellikle kırmızı nükleus etrafındaki lezyonun sebep olduğu nigrostriatal yoldaki kesilmeye bağlı istirahat, intansiyonel ve postural tremordur. Tek taraflı olabilir. Frekansı sıklıkla 4 ile 5 Hz'den daha azdır. Genelde beyinsapı ve serebellar nörolojik muayene bulguları bulunur. En sık sebebi inme ve travmadır (44). Görülen tremor tipleri sırası ile kinetik>postural>istirahat tremoru şeklindedir.

8- WİLSON HASTALIĞI

Wilson hastalığının semptomları 11-25 yaşları arasında başlar. Semptomlar ve bulgular genellikle beyin ve karaciğer hasarlanmasındandır. Tremor ve rijidite en sık görülen erken bulgulardır. Tremor daha sık olarak, kollara lokalize tuhaf bit tremordur ve en iyi 'kanat çırpma' terimi olarak tanımlanır. Tremor her iki kolu etkileyebir fakat genellikle bir kolda daha şiddetlidir. Kasların rijiditesi ve spazmı genellikle vardır. Bazı vakalarda tipik parkinsoniyan rijidite tüm kasları etkileyebilir. Davranış ve kişilik değişiklikleri gözlenmektedir. Hastaların üçte birinde psikiyatrik bozukluk ilk semptomdur. Primer olarak nörolojik semptomları olan hastaların yaklaşık üçte ikisinde tanı koyulmadan önce psikiyatrik problemler vardır.

Korneada Kayser Fleischer halkası ortaya çıkar. Halka tam veya yarım olabilir. Hepatik semptomu olan hastaların %75'inde, tek başına serebral veya hem serebral hem de hepatik semptomları olan hastaların tamamında bulunur (41).

9- SEREBELLAR TREMOR

Unilateral veya bilateral düşük frekanslı bir tremordur. İnme, beyin sapı tümörleri veya multiple skleroz nedeniyle ortaya çıkar. İpsilateral intansiyonel ve postural tremordur. Yürüyüş bozukluğu, konuşma bozukluğu, oküler hareketlerde

anormallik, ardışık hareketlerin yapılmasında yetersizlik ve titübasyon gibi diğer patolojik nörolojik muayene bulguları da bulunabilir. BBT veya MRG yapılmalıdır. BOS incelemesi, alkol ve ilaç kullanımı olup olmadığının araştırılması ve gerekirse serum düzeyi bakılması gerekli olabilir (44).

10- PSİKOJEN TREMOR

Tremorların tanısında en zorlayıcı faktörlerden biride psikojenik ve nörojenik tremorların ayırt edilmesidir. Koller ve meslektaşları (1989) psikojenik tremorun şu kriterleri koşul olarak belirlemişlerdir.

1. Ani başlangıç
2. Statik seyir
3. Spontan remisyon
4. Sınıflamada güçlük (istirahat, postral ve kinetik tremorların çeşitli kombinasyonları)
5. Selektif özürlülük
6. Amplitüd ve frekans değişimi
7. Antitremor ilaçlara yanıtsızlık
8. Dikkat ile tremorun artışı
9. Dikkatin dağıtılması ile tremorun azalması
10. Plaseboya yanıtlılık
11. Diğer nörolojik belirtilerin olmaması
12. Psikoterapi ile remisyon

11- PERİFERİK NÖROPATİLERE SEKONDER GELİŞEN TREMOR

Çeşitli periferik nöropati tiplerine sahip hastalarda tremor tanımlanmıştır. Kronik relapsing ve disgamaglobulinemik polinöropatili hastalarda distal postural tremor gözlenmiştir. Amplitüd güçsüzlüğün ve propioseptif duyu kaybının şiddeti ile ilişkili değildir. herediter motor ve duysal nöropati olgularının neredeyse yarısında klinik olarak ET'ye benzer tremor gözlenmiştir. Baş ve ses tremoruna rastlanmaz (45).

12- RİTMİK KORTİKAL MYOKLONUS

Düzensiz yüksek frekanslı postural ve kinetik tremordur. Dev somatosensoryal kortikal uyarılmış potansiyeller ortaya çıkar (44).

Çocuklarda en sık olarak ET, artmış fizyolojik tremor, primer yazıcı tremoru ve ciddi kafa travması arkasından gelişen tremora rastlanır. Wilson hastalığı ise gençlerde ortaya çıkan tremorun önemli bir sebebidir.

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, tiroid fonksiyon testleri, BUN, kreatin, karaciğer fonksiyon testleri, B12 seviyesi ve serüloplazmin ayırıcı tanıda yardımcı olur. Esansiyel tremor'lu hastalarda kranial BT ve MR normal sınırlardadır. Görüntüleme tetkikleri beynin yapısal, inflamatuar hastalıklarının düşünüldüğü durumlarda ayırıcı tanıda kullanılabilir.

2.9 ESANSİYEL TREMORDA KİŞİLİK ÖZELLİKLERİ

Bu konu çok fazla araştırılmamıştır. Son zamanlarda yapılan kontrollü bir çalışmada hastalara TPQ (Tridimensional personality questionnaire) uygulanmıştır. Bu kesitsel çalışmada ET hastalarının kişilik olarak artmış karamsarlık, korku, anksiyete ve kolay yorulmaya eğilimli oldukları saptanmıştır ancak bu özelliklerin hiçbiri tremor şiddeti ile korelasyon göstermemiştir (46).

2.10 ESANSİYEL TREMOR İLE İLİŞKİLİ ÖZÜRLÜLÜK

Esansiyel tremor'un aksiyon tremoru ciddi derecede özürlülüğe neden olabilir. Bu hastalıkta yeme, içme, yüz bakımı gibi işler oldukça zorlaşır. Hasta toplum içinde yeme, içme, yazma gibi durumlardan kaçınmaya başlar. Ses tremoru olan bireyler

konuşma ve şarkı söyleme esnasında sorun yaşarlar. Eller kullanılarak yapılan işler zorlaşır ve hasta işi bırakmak durumunda kalabilir. İş değişimi ve erken emeklilikte fonksiyonel özürlülüğün ortaya çıkardığı istenmeyen durumlar arasındadır. Bazı hastalar bu durumları kompanse etmeye çalışırlar. Mesela dominant el etkilenmişse hasta non-dominant elini kullanmayı öğrenir, ayakkabı bağcıklarını bağlayamayan hasta bağcıksız ayakkabıları tercih eder

Esansiyel tremor tanısını koyar koymaz fonksiyonel özürlülük üzerine yoğunlaşmalı, derhal hastanın tedaviye ihtiyacı olup olmadığını değerlendirmeliyiz. Bazı hastalar için psikososyal özürlülük fonksiyonel özürlülükten daha ön planda bulunur. 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 yanıtlı olduğundan psikososyal özürlülük daha fazla neden olurlar. Esansiyel tremor'lu hastalarda depresyon da sık karşılaşılan durumlar arasında bulunur

Klinik özürlülük şiddetini değerlendirmek için kullanılan çeşitli ölçekler vardır. Bunlar arasında WHİGET'nin geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (47).

WHIGET (Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor) TANI KRİTERLERİ

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 etyolojik faktör olmamalı
6. Psikojen olmamalı

MUHTEMEL 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 etyolojik faktör olmamalı
4. Psikojen olmamalı

OLASI ET

- Muayenede 3 görevde 2+ kinetik tremor bulunmalı
- Başka koşul yok

ESANSİYEL TREMOR TANI KRİTERLERİ: (The Consensus Criteria of the Movement Disorders Society) (48)

1. KESİN ET:

A. Dahil olma:

El ve önkollarda, görülebilir ve persistan kinetik tremorun eşlik ettiği veya etmediği bilateral postural tremor ve beş yıldan uzun süredir bulunması. Tremor bazen üst ekstremitelerden ziyade vücudun diğer bölgelerinde olabilir. Tremor asimetrik, değişken amplitüdlü olabilir ve tremor özürlülüğe 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 orjinlerinin klinik kanıtı veya öyküsünün olması

6) Basamak basamak giden veya aniden ortaya çıkan bozulmanın kanıtlarından emin olunması

2. OLASI ET:

A. Dahil olma:

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

B. Dahil olmama:

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

2) İzole ses, dil veya çene tremoru

3) Pozisyona (veya görev) spesifik tremor

3. MUHTEMEL ET:

A. Dahil olma:

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

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

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

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

B. Dahil olmama:

Kesin ET un kriterlerinin 2-6. dahil olmama maddeleri

2.11 TEDAVİ

Esansiyel tremor'da tedavi hastanın işlevselliği etkilendiği zaman gereklidir. Esansiyel tremor için tedavi seçenekleri farmakolojik tedaviler, cerrahi tedaviler ve diğer modalitelerden oluşmaktadır (49).

Eğer tremor sadece sıkıntı ve anksiyete durumlarında özürlülük oluşturuyorsa sadece bu dönemler de tedavi verilir. Bu durumda genellikle benzodiazepinler veya propranolol tercih edilir. Bu tedaviler tremoru yaklaşık %50 oranında azaltır. Eğer tremor hastanın günlük yaşamını sürekli olarak etkiliyorsa propranolol veya primidon başlanmalıdır. Bu ilaçlarla yeterli tremor kontrolü sağlanamazsa kombine tedavilere geçilir. Propranololla yan etki ortaya çıktığı durumlarda hasta diğer beta bloker ilaçlardan (atenolol, metoprolol gibi) fayda görebilir. Primidon ve propranolol kullanımından yarar görmeyen hastalar klonozepam gibi benzodiazepin grubu ilaçlardan yarar görebilir. Gabapentin ve topiramat gibi ilaçlar da kullanılabilir. Hastada baş veya ses tremoru nedeniyle özürlülük oluşuyorsa botulinum toksin enjeksiyonu önerilir. El tremoru için el kaslarına enjekte edilen botulinum toksini bu kaslarda zayıflık oluşturduğundan dolayı pek tercih edilmez. Esansiyel tremor tedavisinde denenen etkisi tartışmalı olan başka ilaçlarda bulunmaktadır. Bunlar arasında karbonik anhidraz inhibitörleri (metazolamid), fenobarbital, kalsiyum kanal antagonistleri (nimodipin), izoniazid, klonidin, klozapin ve mirtazapin sayılabilir (49).

Bu tedavilere rağmen tremor kontrol edilemiyorsa cerrahi tedaviler göz önünde bulundurulmalıdır. Cerrahi olarak iki tedavi seçeneği bulunuyor; talamatomi ve talamusun derin beyin stimülasyonudur. Bu tedaviler hastaların yaklaşık %90'ında yeterli tedaviyi sağlar. Cerrahi mortalite ve morbidite oranları düşüktür (49).

2.12.İŞİTME FİZYOLOJİSİ

İşitme, başın çevresinde oluşan ses dalgalarının dış kulak, orta kulak ve iç kulak aracılığı ile beyin sapı ve ardından kortekstеki işitme merkezi tarafından algılanmasıdır. Aurikula ses dalgalarının toplanmasında, dış kulak yolu da bu dalgaların timpanik membrana iletilmesinde rol oynar. Orta kulak, dış kulak yolundaki hava boşluğunda bulunan ses enerjisinin kokleadaki sıvı ortama ulaşmasını sağlar. Ses dalgalarının zar ve kemikçik zincirini harekete geçirmesi sonucunda stapes tabanı, perilenfi hareketlendirir. Perilenfin hareketi basiller membranın hareketini sağlar. Basiller membranın hareketi, membran üzerindeki iç tüy hücrelerinin (İTH) ve dış tüy hücrelerinin (DTH) silyumlarında da bir harekete neden olur. Tüy hücrelerinden alınan nöral kodlar spiral ganglion hücrelerine ve daha sonra da akustik (koklear) sinire iletilir (50,51).

Sulcus bulbopontinus'tan beyin sapına giren akustik sinir, ponsun alt yarısında posterolateral olarak yerleşen dorsal, anterolateral ve posteroventral koklear nükleuslarda sonlanır (51,52). Bu nükleuslardaki hücrelar tonopikal dağılım gösterir. Dorsal bölüm hücreleri kokleanın alçak frekans alanlarından, ventral bölüm hücreleri ise yüksek frekans alanlarından gelen lifleri alır. Koklear nükleus ile akustik sinir arasında bağlantı sadece ipsilateraldir. İşitme yollarındaki elektriksel akımın kodlanması en kompleks biçimde koklear nükleuslarda meydana gelmektedir. Koklear nükleuslarda dokuz çeşit hücre vardır. Hücrelerden çıkan aksonlar üç demet oluşturur. Bunlar ventral, intermediate, dorsal akustik strialardır. Ventral akustik stria medullayı geçerek superior lateral olive, superior medial olive, trapezoid cismin medial nukleusu ve inferior kollikulusda sonlanır. İntermediate akustik stria hem aynı hem de karşı taraf olmak üzere trapezoid cisimde superior lateral olive bölgesinde sonlanır. Dorsal akustik stria'dan çıkan liflerde lateral leminuskus ve inferior kollikulusun santral nukleusunda sonlanır. Koklear nukleuslar ile daha üst seviyedeki nöral yapılar arasında hem ipsilateral hem de kontrlateral bağlantı vardır. Koklear nukleuslardan çıkan sinir lifleri ponsun lateralinde ve hemen orta kısmının biraz lateralinde bulunan superior oliver komplekse ulaşırlar. Superior oliver kompleks her bir kulaktan gelen uyarının varış zamanını hesaplayarak sesin lokalizasyonunu belirler.

Lateral leminuskus asendan ve desendan işitsel liflerin meydana getirdiği ponsun üst yarısında posterolateral yerleşimli bir demettir. Lateral leminuskus,

koklear çekirdekler ve superior oliver kompleksi inferior kollikulusa bağlar. Ventral ve dorsal olarak 2 nükleusdan oluşur. Lateral leminuskusda da tüm işitsel yollarda olduğu gibi hücre dağılımı tonotopikaldir. Dorsalde alçak frekans hücreleri, ventralde ise yüksek frekans hücreleri bulunmaktadır.

Çıkan bütün işitme liflerinin belli başlı buluşma noktası inferior kollikulusdur. İnferior kollikulusdan sonra sinir lifleri medial genikulat cisme uzanır (52). Medial genikulat cisim (MGC) talamusda bulunur ve inferior kollikulusdan çıkan lifler ve işitme kompleksinden inen lifleri alır. Primer işitme kompleksi temporal lobun üst kısmında yerleşmiş olan Brodman 41 ve 42'dir (51,52). Yapısal olarak diğer kortikal bölgelere benzer ve frontal, temporoparietal bölgelerle bağlantıları vardır. Bu bölgeler konuşma ve görme ile ilgilidir. İşitme kompleksinin bunlara ek olarak 3 tane inen lif kompleksi vardır. Bunlar ponsa, talamusa giden liflerdir (53).

2.13. İŞİTME TESTLERİ

Lezyonun yerinin ve kantitatif derecesini tesbitte yardımcıdır. Kullanılan frekanslar 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000 ve 8000'dir. Her ses frekansı için işitme eşiği farklıdır. 512 Hz için 12 dB, 1024 Hz için 22 dB vs. Odyolojik neticelerin daha kolay anlaşılır olması için her frekanstaki işitme eşiği ölçüm cihazlarında sıfır olacak şekilde kalibre edilmiştir ve işitme eşiği düz bir çizgi haline getirilmiştir. Normalde hava yolu ile kemik yolu arasında 35 dB'lik bir fark vardır. Yine odyogramı daha anlaşılır hale getirmek için kemik yoluna 35 dB eklenerek, kemik ve hava yolu eğrileri üst üste çakıstırılmıstır. İsitme eşiğinin ölçülmesi için yapılan odyoya liminer odyometri, eşik değerlerin üstündeki kayıpları ölçmeye ise supraliminer odyometri denir .(Tone-Decay ve Recruitment testleri gibi)

Saf Ses Odyometrisi (Pure Tone Odiometri): En sık uygulanan işitme testidir. Her iki kulağın değişik frekanslardaki (ince ve kalın seslerdeki) duyabildiği en az ses şiddetini (duyma eşiği) belirler. Hasta ses geçirmez bir kabine oturtulur. Bir kulaklık aracılığı ile hastanın kulağına ses verilir. Hasta sesi duyduğu zaman elindeki butona basarak işaret verir. Böylece işittiği ses seviyesi belirlenmiş olur. Bu ölçümde hava yolu ve kemik yolu işitme seviyesi belirlenir. Hava yolu ölçümleri kulak kepçesinden beyine kadar olan işitme yolları hakkında bilgi verir. Kemik yolu ise iç kulaktan itibaren bilgi verir. Hava yolu ve kemik yolu ölçümlerine bakarak işitme kaybının kulağın hangi bölümünden kaynaklandığı hakkında da bilgi edinilir. Eğer sadece hava yolu işitmelerinde kayıp varsa 'iletim tipi işitme kaybı' , hava yolu ve kemik yolunda aynı derecede işitme kaybı varsa 'sensörinöral işitme kaybı' , hava yolunda daha fazla ama ikisinde birden işitme kaybı varsa 'mikst tip işitme kaybı denir. İletim tipi işitme kaybı dış ve orta kulak hastalıklarında, sensörinöral tip işitme kaybı iç kulak hastalıklarında olur. İşitme seviyesi desibel (dB) olarak ölçülür. 0-20 dB: normal, 20-40 dB: hafif derece işitme kaybı, 40-60 dB: orta derece işitme kaybı, 60-80 dB: ileri derecede işitme kaybı, 80-100 dB: çok ileri derecede işitme kaybı, 100 dB ve üstü: tam işitme kaybı

Timpanometri: Orta kulağın basıncını ölçmeye yarayan testtir. Uygulanması çok kolaydır, bebeklere dahi yapılabilir. Ölçümün yapılabilmesi için kulak zarının delik olmaması gerekir. Dış kulak yoluna sokulan bir prob ile orta kulaktaki basınç ölçülür.

Sonuç olarak bir grafi ve basınç değeri elde edilir. Bu grafide normalde bir tepe noktası vardır ve bu tepe noktasının 0 değerinde olması gerekir. Eğer tepe noktası var ancak 0 üzerinde değilse basınç düşüklüğü ve zarda hafif çökme var demektir. Eğer hiç tepe noktası yok ise basınç çok fazla düşmüş ve zarda çok fazla çökme var demektir. Basınç değeri olarak -50 ila +50 arası normal değer olarak kabul edilir.

Konuşmayı Ayırdetme Oranı: Hastanın konuşmaları anlama yüzdesini ölçmeye yarayan bir testtir. İşitme eşikleri belirlendikten sonra hastanın işitebileceği şiddette bazı kelimeler okunur. Hastanın bu kelimelerin ne kadarını tekrar edebildiğine göre ölçüm yapılır.

Stapes Refleksi Ölçümleri: Stapes refleksi, sesli uyaran karşısında orta kulaktaki stapes (üzengi) kemiğinin hareket etmesi ile oluşan bir reflekstir. Bu refleksin oluşumunu koklear ve fasiyal sinir sağlar. Bir kulağa ses verildiğinde iki kulakta birden stapes hareket eder. Timpanometri adı verilen alet ile ölçüm yapılır. Hastanın kulağına bir prob takılır. Ses verildiği zaman stapesin hareketi, orta kulak basıncındaki değişiklikler sayesinde ölçülür. Normalde stapes refleksi alınır. Alınamadığı durumlar otosklerozu düşünmek gerekir.

SISI (Short Increment Sensitivity Index): Kohlear patolojileri olanlar, ses şiddetindeki küçük değişmeleri normal kişilerden kolay fark ederler. Normal kulak ses şiddetindeki çok küçük artışları farketmez. SISI testinde, kişinin işitme eşiğinin 20 dB üstündeki bir sabit sinyalin üzerine eklenecek 1 dB'lik artışları fark edebilirlik yüzdesi hesaplanmaktadır. Seçilen frekansta işitme eşiğinin 20 dB üstünde devamlı ses verilirken, her beş saniyede bir 2/10 saniye süren 1 dB'lik artışlar aygıtın SISI ayar düğmesi ile sağlanır. 20 adet 1 dB'lik artış uygulanır. Sonuç % olarak ifade edilir.

Tone Decay: Devamlı olarak verilen bir sesin bir süre sonra işitilmez olması prensibine dayanır. İşitmede adaptasyon herkeste gözlenebilir. Normal kulağın çok az adaptasyon göstermesine karşın koklear patoloji nedeniyle olan kayıplarda büyük ölçüde ve 8. sinir lezyonlarında şiddetli ve hızlı adaptasyon görülür. Bu test koklear ve retrokoklear lezyonları ayırmada faydalıdır. Odyogramdaki 500Hz, 1kHz, 2kHz ve 4kHz deki eşikler üzerine 5dB eklenerek yapılır. 60sn süre ile sürekli sinyal verilir. Hastanın sesi duyduğu sürece butona basılı tutması, duymadığında ise butona basamaması istenir. Elini her çektiğinde şiddet 5dB artırılır ve süre sıfırlanır. Sonuçta

60 sn süre ile butona basılı tuttuğu şiddet seviyesine kadar ses artırılır. Test sonunda her şiddet artırımı sayılarak 5 ile çarpılır. Örneğin eşik + 5dB de 60 sn süre ile butona basılı tutuğu ise hiç artırım olmadığından test yapılan frekansta TD skoru 0 dB, 2 defa artırıldı ise TD skoru test yapılan frekansta 10 dB olarak bulunur. Fikir vermesine rağmen kesin tanı koydurucu bir test değildir.
Bazı durumlarda tüm artırımlara rağmen hasta 60 sn süreye ulaşamaz. Bu gibi durumlarda; "tüm artırımlara rağmen 60 saniyeye ulaşılamadı" şeklinde not düşülür ve değerlendirme aşağıdaki gibi yapılır.

0-15dB = Normal veya hafif koklear patoloji
15-30dB = Orta veya şiddetli koklear patoloji
30 dB ve üzeri = Retrokoklear patoloji

Otoakustik Emisyon (OAE): İç kulak pasif bir organ değildir ve kendisi de ses üretir. Bu sesin dış kulak yolundan kaydedilmesi tekniğine otoakustik emisyon denir. Ölçümler sessiz ortamda yapılmalıdır. Kohlear fonksiyonların monitorizasyonunda saf ses odyometrisine göre bazı üstünlülere sahiptir. Hastanın sadece pasif kooperasyonu ile objektif bir cevap noninvaziv olarak ölçebilir. Kohleanın en frajil reseptör hücresi olan dış tüysü hücre fonksiyonlarını spesifik olarak ölçer.

3. MATERYAL VE METOD

Ankara Üniversitesi nöroloji polikliniğine başvuran 46 esansiyel tremorlu ve 46 kontrol grubu gönüllü çalışmaya alındı. Kontrol grubu hastalar nöroloji polikliniğine bel, bacak ağrısı ile başvuran hastalardan seçildi. Hasta ve kontrol grubuna ayrıntılı anamnez, nörolojik muayene, tremor şiddeti değerleme ölçeği, günlük yaşam aktiviteleri değerleme ölçeği, işitme azlığı şiddeti değerleme ölçeği, hamilton depresyon ölçeği uygulandı. Odyometrik ve timpanometrik inceleme yapıldı.

Araştırmaya dahil olma kriterleri: Anamnez, nörolojik muayene ve esansiyel tremor tanı kriterleri ile esansiyel tremor tanısı konan hasta grubu, esansiyel tremoru olmayan gönüllü 18 yaş ve üzeri kontrol grubu çalışmaya dahil edildi.

Esansiyel tremor tanısı esansiyel tremor tanı kriterlerine göre konmuştur.

ESANSİYEL TREMOR TANI KRİTERLERİ: (The Consensus Criteria of the Movement Disorders Society) (48)

1. Kesin ET:

A. Dahil olma:

El ve önkollarda, görülebilir ve persistan kinetik tremorun eşlik ettiği veya etmediği bilateral postural tremor ve beş yıldan uzun süredir bulunması. Tremor bazen üst ekstremitelerden ziyade vücudun diğer bölgelerinde olabilir. Tremor asimetrik, değişken amplitüdlü olabilir ve tremor özürlülüğe 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 orjinlerinin klinik kanıtı veya öyküsünün olması
6) Basamak basamak giden veya aniden ortaya çıkan bozulmanın kanıtlarından emin olunması

2. Olası ET:

A. Dahil olma:

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

B. Dahil olmama:

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

2) İzole ses, dil veya çene tremoru

3) Pozisyona (veya görev) spesifik tremor

3. Muhtemel ET:

A. Dahil olma:

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

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

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

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

B. Dahil olmama:

Kesin ET un kriterlerinin 2-6. dahil olmama maddeleri

ÇALIŞMAMIZDA KULLANDIĞIMIZ ÖLÇEKLER

A- Tremor şiddeti değerleme ölçeği (Ek 1)

B- Tremor için günlük yaşam etkinlikleri değerleme ölçeği (Ek 2)

C- İşitme azlığı günlük yaşam aktiviteleri değerleme ölçeği (Ek 3)

D- Depresyonu değerlendirmesi için hamilton depresyon ölçeği (Ham-d 17) (Ek 4)

4. BULGULAR

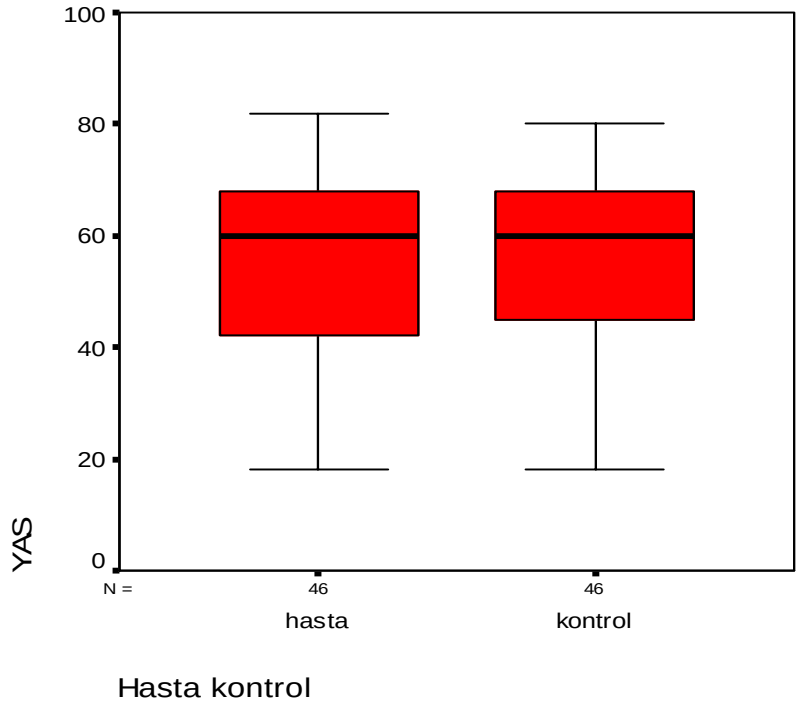
Çalışmaya toplam 46 ET hastası ve 46 kontrol katılmıştır. 46 ET hastasının 25'i kadın ve 21'i erkekti. Kontrol grubundaki 46 hastanın 25'i kadın ve 21'i erkekti.

Tablo 3. Çalışmamızdaki hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

	CİNSİYET		TOPLAM
	KADIN	ERKEK	
HASTA	25	21	46
KONTROL	25	21	46
TOPLAM	50	42	92

Esansiyel tremor'lu hastaların yaş ortalamaları 54.3 (2.8-SS), kontrol grubunun yaş ortalaması 54.5 (2.8-SS) idi.

Şekil 1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları grafiği



Tablo 4. Çalışmamızdaki hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

	Kadın	Erkek	Toplam
<60	15	7	22
60-70	7	6	13
70-80	2	6	8
>80	1	2	3

Ondo ve arkadaşlarının 2003 yılında yapmış olduğu çalışmadaki hastaların yaş dağılımları aşağıdaki tabloda görülmektedir.

Tablo 5. Literatürdeki hastaların yaş dağılımı

Yaş	Toplam
<60	9
60-70	29
70-80	21
>80	5

Tablolardan da anlaşılacağı üzere bizim çalışmamızda hastalarımız literatürdeki çalışmaya göre daha gençti. Yaşlılığa bağlı odyometrik ölçümleri değişebileceği düşünüldüğünde bu çalışmamızın bir üstünlüğüdür.

Esansiyel tremor'u olan hastaların ortalama hastalık süreleri 16.6 (14.2-SS) yıl olarak bulundu. Klinik tremoru değerleme ölçeği puanı ortalaması 7.4 (3.8-SS) , günlük yaşam etkinlikleri ölçeği puanı ortalaması 39.8 (7.9-SS) olarak bulundu.

46 ET hastasına sorulan 'işitme ile ilgili şikayetiniz var mı?' sorusuna 23'ü evet, 23'ü hayır yanıtı verdi. 46 kontrol grubundaki kişiden sadece bir tanesi bu soruya evet yanıtı verdi. Bu soruya evet cevabı veren 23 hastanın işitme azlığı günlük yaşam etkinlikleri değerleme ölçeği puanı ortalaması 20 olarak bulundu. İşitme azlığı olan 23 hastanın işitme ile ilgili şikayetleri ortalama 6.2 (5.8-standart sapma) yıldır mevcuttu.

Tablo 6. Literatür ve çalışmamızdaki ET hastalarının işitme azlığı günlük yaşam etkinlikleri ölçeği puanlarının karşılaştırılması

	İşitme Azlığı Günlük Yaşam Etkinlikleri Ölçeği	
Yaş	Çalışmamız (n)	Literatür (n)
<60	13 (7)	22 (7)
60-70	23.6 (10)	11.4 (26)
70-80	21.5 (6)	24.7 (17)
>80	(0)	6.5 (4)

(n): 'İşitme ile ilgili şikayetiniz var mı?' sorusuna evet diyen hasta sayısı

Tablodan da anlaşılacağı üzere tüm yaş grubundaki ET hastalarında hafif-orta düzeyde işitme ile ilgili özürlülük mevcuttu. Literatürde 80 yaş üzeri hastalar dışındaki yaş grublarında aynı şeklide hafif-orta düzeyde işitme ile ilgili özürlülük mevcuttu. Bu bilgi literatürle uyumlu olarak bulunmuştur.

Esansiyel tremor'lu hastaların sadece 2'sinde (% 4.3) hamilton depresyon skalası uygulanarak depresyon saptandı. Esansiyel tremoru olan hastaların hamilton depresyon skalası ortalama puanı 5.2 idi. Kontrol gubundaki 46 kişide hamilton depresyon skalası uygulandığında depresyon saptanmadı. Kontrol grubundaki kişilerin hamilton depresyon skalası ortalama puanı 1.6 olarak bulundu.

Esansiyel tremorlu hastaların sadece 2'si (%4.3) ET için medikal tedavi almaktaydı.

Esansiyel tremor hastası ve kontrol grubundaki kişilere yapılan odyolojik testler

a) Saf ses odyometrisi (ortalaması)
b) Konuşmayı alma sesi
c) Konuşmayı ayırt etme sesi
d) En rahat ses yüksekliği
e) Tedirgin edici ses yüksekliği
f) SISI 500, 1000, 2000, 4000
g) Tone decay 500, 1000, 2000, 4000
h) OKB (Orta Kulak Basıncı)
i) OAE (Otoakustik Emisyon)
j) Stapes refleksi

Esansiyel tremor'lu hastaların ve kontrol grubunun odyolojik testleri karşılaştırıldığında sol kulak saf ses ortalama değeri hasta grubunda 23.3, kontrol grubunda 20.4 olarak ölçülmüştür. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.006). Sağ kulakta saf ses ortalama değeri hasta grubunda 22.6, kontrol grubunda 21.0 olarak ölçülmüştür. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.164).

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda saf ses odyometrisi ortalamasının sağ ve sol kulakta karşılaştırılması

	Saf ses Odyometrisi (ortalaması)	
	Sol kulak	Sağ kulak
Hasta	23.3	22.6
Kontrol	20.4	21.0
p değeri	p=0.0006	P=0.164

Sol kulakta konuşmayı alma sesi ortalama değeri hasta grubunda 23.2, kontrol grubunda 21.1 olarak ölçülmüştür. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.116) Sağ kulakta konuşmayı alma sesi hasta grubunda 23.3, kontrol grubunda 21.0 olarak ölçülmüştür. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.469).

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunda konuşmayı alma sesinin sağ ve sol kulakta karşılaştırılması

	Konuşmayı alma sesi	
	Sol kulak	Sağ kulak
Hasta	23.2	23.3
Kontrol	21.1	21.0
p değeri	p=0.116	p=0.469

Sol kulakta konuşmayı ayırtedme sesi ortalama değeri hasta grubunda %90.7, kontrol grubunda %94.6 olarak ölçülmüştür. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.61). Sağ kulakta konuşmayı ayırtedme sesi ortalama değeri hasta grubunda %90.7, kontrol grubunda %94.9 olarak ölçülmüştür. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.101).

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunda konuşmayı ayıdetme sesinin sağ ve sol kulakta karşılaştırılması

	Konuşmayı ayırdetme sesi (%)	
	Sol kulak	Sağ kulak
Hasta	90.7	90.7
Kontrol	94.6	94.9
p değeri	p=0.61	p=0.101

Sol kulak en rahat ses yüksekliği ortalama değeri hasta grubunda 63.1 dB, kontrol grubunda 58.4 dB olarak ölçülmüştür. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.079). Sağ kulakta en rahat ses yüksekliği ortalama değeri hasta grubunda 63.3 dB, kontrol grubunda 50.0 dB olarak ölçülmüştür. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.294).

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunda en rahat ses yüksekliklerinin sağ ve sol kulakta karşılaştırılması

	En rahat ses yüksekliği (dB)	
	Sol kulak	Sağ kulak
Hasta	63.1	63.3
Kontrol	58.4	50.0
p değeri	p=0.079	p=0.294

Sol kulak tedirgin edici ses yüksekliği ortalaması hasta grubunda 100.1 dB, kontrol grubunda 103.6 dB olarak ölçülmüştür. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.160). Sağ kulakta tedirgin edici ses yüksekliği ortalaması hasta grubunda 102.0, kontrol grubunda 103.5 dB olarak ölçülmüştür. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (p=0.29).

Tablo 11 . Hasta ve kontrol grubunda tedirgin edici ses yüksekliklerinin sağ ve sol kulakta karşılaştırılması

	Tedirgin edici ses yüksekliği (dB)	
	Sol kulak	Sağ kulak
Hasta	100.1	102.0
Kontrol	103.6	103.5
p değeri	p=0.160	p=0.29

Sağ kulak SISI 500 ortalama değeri hasta ve kontrol grubunda 0 olarak saptandı. Sol kulak SISI 500 ortalama değeri hasta grubunda 0.2, kontrol grubunda 0 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.39). Sağ kulak SISI 1000 ortalama değeri hasta grubunda 1.9, kontrol grubunda 1.1 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.375). Sol kulak SISI 1000 ortalama değeri hasta grubunda 3.6, kontrol grubunda 1.4 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.94). Sağ kulak SISI 2000 ortalama değeri hasta grubunda 9.5, kontrol grubunda 3.9 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.007). Sol kulak SISI 2000 ortalama değeri hasta grubunda 10.3, kontrol grubunda 3.9 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.005). Sağ kulak SISI 4000 değeri ortalaması hasta grubunda 23,5, kontrol grubunda 7.8 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.000). Sol kulak SISI 4000 değeri

ortalaması hasta grubunda 21.5, kontrol grubunda 7.9 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.000).

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunda SISI 500, 1000, 2000, 4000 değerlerinin sağ ve sol kulakta karşılaştırılması

SISI (Short increment sensitivity index)								
	500		1000		2000		4000	
	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ
Hasta	0.2	0	3.6	1.9	10.3	9.5	21.5	23.5
Kontrol	0	0	1.4	1.1	3.9	3.9	7.9	7.8
p değeri	p=0.39		p=0.94	p=0.375	p=0.005	p=0.007	p=0.00	p=0.00

Sağ kulak tone decay 500 ortalama değeri hasta ve kontrol grubunda 0 dB olarak saptandı. Sol kulak tone decay 500 ortalama değeri kontrol ve hasta grubunda 0 dB olarak saptandı. Sağ kulak tone decay 1000 ortalama değeri hasta grubunda 0.1 dB, kontrol grubunda 0 dB olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.03). Sol kulak tone decay 1000 ortalama değeri hasta grubunda 0.3 dB, kontrol grubunda 0.1 dB olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.03). Sağ kulak tone decay 2000 değeri ortalaması hasta grubunda 1.5 dB, kontrol grubunda 0.4 dB olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunuştur (p=0.00). Sol kulak tone decay 2000 değeri ortalaması hasta grubunda 1.7 dB, kontrol grubunda 0.5 dB olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.00). Sağ kulak tone decay 4000 değeri ortalaması hasta grubunda 4 dB, kontrol grubunda 1 dB olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.00). Sol kulak tone decay 4000 değeri hasta grubunda 3.8 dB, kontrol grubunda 1.7 dB olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.004).

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunda tone decay 500, 1000, 2000, 4000 değerlerinin sağ ve sol kulakta karşılaştırılması

TONE DECAY (DB)								
	500		1000		2000		4000	
	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ
Hasta	0	0	0.3	0.1	1.7	1.5	3.8	4.0
Kontrol	0	0	0.1	0	0.5	0.4	1.7	1.0
p değeri			p=0.03	p=0.03	p=0.00	p=0.00	p=0.004	p=0.00

Esansiyel tremor ve kontrol hastalarında sağ ve sol kulakta stapes refleksine bakıldı. Sağ kulakta hasta grubunda 12 hastada stapes refleks yoktu, 34 hastada stapes refleks vardı, kontrol grubundakilarin 5'inde stapes refleks yoktu, 41'inde stapes refleksi vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.06). Sol kulakta hasta grubunda 15 hastada stapes refleksi yoktu, 31 hastada stapes refleksi vardı, kontrol grubundakilerin 5'inde stapes refleksi yoktu, 41'inde stapes refleksi vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.011).

Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunda stapes refleksinin sağ ve sol kulakta karşılaştırılması

STAPES REFLEKSİ				
	Sol kulak		Sağ kulak	
	Var	Yok	Var	yok
Hasta	31	15	34	12
Kontrol	41	5	41	5

Esansiyel tremor ve kontrol grubunda otoatustik emisyon (OAE) ölçümü yapıldı. Sağ kulakta ET grubundaki 19 hastada OAE yoktu, 26 hastada OAE vardı, kontrol grubunda 7 kişide OAE yoktu, 39 hastada OAE vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.004). Sol kulakta ET grubundaki 16 hastada OAE yoktu, 29 hastada OAE vardı, kontrol grubunda 8 kişide OAE yoktu, 38 hastada OAE vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.049).

Tablo15. Hasta ve kontrol grubunda otoakustik emisyon ölçümünün sağ ve sol kulakta karşılaştırılması

	OTOAKUSTİK EMİSYON (OAE)			
	Sol kulak		Sağ kulak	
	Var	Yok	Var	yok
Hasta	29	16	26	19
Kontrol	38	8	39	7

Esansiyel tremor ve kontrol grubunda her iki kulakta orta kulak basıncı (OKB) ölçümü yapıldı. 46 ET hastasının 40'ında sağ kulakta OKB 0 mm Hg olarak ölçüldü. Diğer altı ET hastasının OKB değerleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. 46 kontrol hastasının 44'ünde OKB 0 mmHg olarak ölçüldü.

Tablo 16. Hasta ve kontrol grubunda sağ kulakta orta kulak basınç ölçümü değerlerinin dağılımı

	Sağ kulakta Orta Kulak Basıncı (mmHg)					
	-220	-96	-75	-50	0	65
Hasta	1	0	1	3	40	1
Kontrol	0	1	0	1	44	0

Esansiyel tremor ve kontrol grubu sol kulak OKB ölçümleri yapıldı. 46 ET hastasının 39'unda OKB 0 mmHg olarak ölçüldü. Diğer yedi ET hastasının sol kualk OKB ölçümleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. 46 kontrolün 44'ünde OKB 0 mmHHg olarak ölçüldü. Diğer iki kontrolün ölçüm değerleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 17. Hasta ve kontrol grubunda sol kulakta orta kulak basınç ölçümü değerlerinin dağılımı

	Sol kulakta Orta Kulak Basıncı (mmHg)					
	-400	-150	-120	-75	-50	0
Hasta	1	1	1	1	3	39
Kontrol	0	1	0	0	2	44

Tüm odyo-timpanometri sonuçlarının değerleri yorumlandığında hasta ve kontrol grubunu normal veya işitme azlığı tipine sensöriyal, sensörinöral ve iletim tipi olmak üzere üçe ayırdık.

Sol kulakta ET grubundaki hastaların 14'ünde odyotimpanometri sonuçları normaldi. Birinde sensöriyal, 31'inde sensörinöral işitme kaybı tespit edildi. Kontrol grubundakilerinin 29'unda odyotimpanometri sonuçları normaldi. Birinde sensöriyal, 16'sında sensörinöral işitme kaybı tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.007).

Tablo 18. Hasta ve kontrol grubunda sol kulakta işitme azlığı tipleri ve dağılımları

	Sol kulakta işitme azlığı tipi		
	Normal	Sensöriyal	Sensöri-nöral
Hasta	14	1	31
Kontrol	29	1	16

Sağ kulakta ET grubundaki hastaların 14'ünde odyotimpanometri sonuçları normaldi. Üçünde sensöriyal, 29'unde sensörinöral işitme kaybı tespit edildi. Kontrol grubundakilerinin 30'unda odyotimpanometri sonuçları normaldi. 16'sında sensörinöral işitme kaybı tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.002).

Tablo 19. Hasta ve kontrol grubunda sağ kulakta işitme azlığı tipleri ve dağılımları

Sağ kulakta işitme azlığı tipi			
	normal	sensöriyal	Sensöri-nöral
Hasta	14	3	29
Kontrol	30	0	16

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 46 ET hastasında işitme azlığı sorgulandığında 23'sı (%50) işitme azlığından yakınırken, kontrol grubundakilerden sadece bir hasta işitme azlığından yakınıyordu. Esansiyel tremor'u olan hastaların %50'sinde hafif-orta düzeyde işitme ile ilgili özürlülük saptandı. Esansiyel tremor hastalarında saptanan işitme azlığına bağlı özürlülük Ondo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da belirtilmiştir.

Çalışmamızda kullanılan odyolojik tetkikler sonucunda; yüksek frekanslarda SISI ve tone decay incemelerinde, ayrıca sol kulakta saf ses ortalama değeri, sol kulak stapes refleksi ve her iki kulakta otoakustik emisyon (OAE) incelemelerinin sonuçlarında istatistiksel olarak hasta ve kontrol grubları arasında anlamlı farklılık gösterdiğini bulduk. Tüm odyometrik bulgular yorumlandığında ET hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında özellikle yüksek frekanslarda sensörinöral işitme azlığı saptandı. Ondo ve arkadaşlarının (2003) yapmış olduğu çalışmada da özellikle yüksek frekanslarda sensörinöral işitme azlığı saptanmıştır.

Esansiyel tremor'da işitme azlığı etyoloji ile ilgili spekülasyonlar mevcuttur. Literatürde de belirtilen birkaç nadir durum, ailesel meningoserebrovasküler amiloidozis (57) , X'e bağlı ataksi (58), 18q delesyonlu distoni, xseroderma pigmentoza (59), artemisinin (60) ve metil merkuri klorid toksisitesidir (61). Bu durumlarda işitme kaybı, tremor ve ataksinin yanında başka semptomlar da gözlenmektedir. Ailesel meningoserebrovasküler amiloidozis'te amiloid depozitleri leptomeningeal damarlar, subaraknoid, subpial ve subepandial serebrospinal alana, spinal gangliona, periferal sinirlere ve bazı iç organlara birikir. Birikimlere bağlı olarak da hastalarda tremor ile birlikte işitme azlığı, ataksi, migren tipi başağrısı, psikomotor deselarasyon saptanmaktadır. Bazı hastalarda nistagmus, spastik paraparazi ile birlikte piramidal bulgular, polinöropati, halüsinasyon ve üriner retansiyon gözlenmektedir. MR görüntülemesinde post-kontrast serilerde özellikle silvian fissür yüzeyinde, beyin sapı ve serebellumda değişiklikler gözlenmektedir. 18q delesyonlu distoni'de mental retardasyon, epileptik nöbetler, nistagmus, tremor, kore, sensörinöral işitme kaybı, sensöri-motor aksonal polinöropati gözlenebilir (57). Artemisinin toksisitesinde gözlenen ataksi, tremor ve işitme azlığı ilacın beyin sapında yaptığı oksidatif strese bağlanmıştır (60). Metil merkuri klorid organik civa bileşiklerinin en toksik olanıdır. Bu bileşik serebellumdaki granüler nöronlarında ve

görme korteksinde hasara neden olur. Görme anormallikleri, serebellar ataksi, işitme kaybı gözlenir (61) . Tremor ve işitme azlığı mevcut olan durumlarda ataksinin de klinik tabloya eşlik etmesi patogenezde serebellumun önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Patogenezdeki serebellumun rolü PET, MRS çalışmaları ile de desteklenmiştir.

Esansiyel tremor'da yapılan görüntüleme yöntemleri ile olivo-serebellar-talamo-kortikal yolakta anormallikler ve serebellumda hiperaktivite gösterilmiştir. Ventral intermedius nükleusun talamik stimulasyonu ile esansiyel tremor'daki dramatik düzelme bunu desteklemektedir. Talamusun nukleus ventralis intermedius'unda lezyon oluşturularak serebellotalamik döngü kırılır.

Esansiyel tremor ile işitme azlığı arasındaki ilişkiyi açıklamak için ortaya sürülen spekülasyonlardan biri de daha öncede belirtildiği gibi işitsel uyarı sırasıyla ventral talamus (medial geniculate nükleus) ve temporal girusa iletilir. Esansiyel tremor'da da ventral talamusun anormal uyarılmasından şüphelenilmektedir. Bu sebeple hem işitme azlığı hem de ET'un ventral talamustaki fizyolojik perturbasyona bağlı olduğudur.

Bir diğer spekülasyon ise hem ET hem de işitme azlığı fizyopatogenezinde ortak nokta olan connexin proteinleridir. Connexin genleri, komşu hücreler arasındaki hızlı haberleşmenin sağlanması için iyonların, ikincil habercilerin ve küçük metabolitlerin hızlı geçişine imkan veren "gap junction" proteinlerinin alt birimlerini kodlarlar. Altı connexin alt biriminin bir araya gelmesi connexonları, komşu iki hücre membranındaki connexonların kenetlenmesi ise gap junctionları oluşturur. Mutasyona uğraması halinde işitme kaybına neden olan üç önemli connexin geni bilinmektedir. GJβ2 geni (gap junction β-2) = connexin 26, GJβ3 geni (gap junction β-3) = connexin 31 ve GJβ6 geni (gap junction β-6) = connexin 30 'dur. Non-sendromik otozomal resesif işitme kayıplarının %50'sini GJβ2 mutasyonu oluşturmaktadır. GJβ3 mutasyonu sonucu sensorinöral işitme kaybı ile birlikte polinöropati de gözlenir (62). Mutasyona uğraması durumunda tremor ile birlikteliği gösterilen connexin genleri ise connexin 36 (63), connexin 47'dir (64). İleri de yapılacak çalışmalar ile hem esansiyel tremor hem de işitme azlığı neden olan ortak bir connexin gen mutasyonu bulunabilir.

Yaşlılığa bağlı olarak ortaya çıkan işitme bozuklukları (presbiakuzi) daha önce yapılmış olan çalışmalarda bildirilmiştir. Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından 60 yaş ve sonrası yaşlılık olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle yapılacak olan çalışmalarda yaşa dikkat edilmesi gerekmektedir.

Depresif duygu hali subjektif olarak işitme azlığına neden olmaktadır. Nagy ve arkadaşlarının 2004 yılında yapmış oldukları çalışmada kemik iletimli saf ses odyometrisinde depresyonu olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sağ kulakta %28.6, sol kulakta %36.5 anormal sonuçla karşılaşılmıştır. Bu çalışma ile depresyonda işitme azlığı objektif olarak da dökümente edilmiştir (65) . Biz çalışmamıza bu bilgiler ışığında depresyonu olmayan hastaları seçtik.

Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda olfaktör bozukluk gösterilmiştir. Buna karşılık amyotrofik lateral skleroz ve progresif supranükleer felç hastalıklarında daha az oranda olfaktör bozukluk saptanmaktadır. Bundan yola çıkılarak esansiyel tremoru olan hastalarda olfaktör bozukluk Elan D. ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. Esansiyel tremoru olan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hafif düzeyde olfaktör fonksiyonlarda bozukluk tespit edilmiştir. Hastalığın şiddeti ve süresi ile ilişkisi saptanmamıştır. Olfaktör bozukluğun temeli açık değildir ancak serebellar patoloji üzerinde durulmaktadır (36).

Otoimmün ve bazı vaskülitik hastalıklarda işitme azlığı tanımlanmıştır. Vaskülitik hastalıklarda işitme azlığının nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Bu konuda ortaya atılan spekülesyonlardan biri vaskülitin fokal striyatal atrofi ve/veya korti organındaki tüy hücrelerinde malfonksiyonuna bağlı olarak meydana geldiğidir. Kempf ve arkadaşlarının 19 biopsi ile desteklenmiş Wegener granülomatozis'li hasta üzerine yapmış oldukları bir çalışmada; 19 hastanın 13'ünde işitme ile sorunları varmış. 13 hastanın 12'sine yapılan tetkikler sonucu bilateral sensörinöral işitme azlığı tespit edilmiştir. Behçet hastalarında ani, tekrarlayan işitme azlığı tanımlanmıştır. Romatoid arterit'i bulunan hastalarda vaskülitik süreçin vestibüler sinir üzerine yapmış olduğu etkiye bağlı olarak akut odyovestibüler bozukluklara neden olmaktadır. Patogenezinde otoimmün ve vaskülitik faktörlerin rol oynadığı sistemik lupus eritematozis'te subklinik sensörinöral bozukluklar bildirilmiştir. Tumiati ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 30 Sjögren sendrom'lu hastanın 14'ünde

sensörinöral işitme azlığı tespit edilmiştir. Tosti ve arkadaşları 22 bayan Skleroderma'lı hastanın 14'ünde odyolojik değişiklikler meydana geldiğini bildirmişlerdir. Berrettini ve arkadaşları da 37 Skleroderma'lı hastanın 23'ünde (%62) odyovestibüler semptomları (subjektif işitme azlığı, tinnitus, vertigo, sersemlik hissi) olduğunu tespit etmişlerdir. 15 hastaya (%41) odyovestibüler testler uygulanmış, 14

hastada işitme azlığı tespit edilmiştir. 14 hastanın 10'unda sensörinöral, dördünde miks tip işitme azlığı rapor edilmiştir. Sınırlı Skleroderması olan hastalarda da odyogram ile bilateral, sensorinöral işitme azlığı saptanmıştır (66).

6. SONUÇLAR

- Esansiyel tremor ve kontrol grubundaki kişilere ‘işitme ile ilgili şikayetiniz var mı?’ diye sorduğumuzda, 46 Esansiyel tremoru olan hastanın 23’ü (%50) bu soruyu evet diye yanıtladı, kontrol grubundaki 46 kişiden ise sadece bir tanesi bu soruyu evet diye yanıtladı.

- Esansiyel tremoru olan hastaların %50’sinde hafif ve orta düzeyde işitme ile ilgili özürlülük saptandı.

- Esansiyel tremor hastaları ve kontrol grubundaki gönüllere yapılan odyolojik tetkikler sonucunda; yüksek frekanslarda SISI ve tone decay incemelerinde, ayrıca sol kulakta saf ses ortalama değeri, sol kulak stapes refleksi ve her iki kulakta otoakustik emisyon (OAE) incelemelerinin sonuçlarında istatistiksel olarak hasta ve kontrol grubları arasında anlamlı farklılık gösterdiğini bulduk.

- Tüm odyometrik bulgular yorumlandığında ET hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında özellikle yüksek frekanslarda sensörinöral işitme azlığı saptandı.

- Elde etttiğimiz sonuçlar esansiyel tremor ve işitme azlığı birlikteliğini araştırmak üzere daha önce yapılmış Ondo ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınlanmış olan literatürdeki tek çalışmasında elde edilen sonuçlarla uyumluydu.

ÖZET

Esansiyel Tremorda İşitme Azlığı

Esansiyel tremor'la işitme azlığı arasındaki ilişkiyi araştırmak için bu çalışmayı planladık. Bu amaçla Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine başvuran 46 ET hastası ve 46 kontrol grubu gönüllü çalışmaya alındı. Tüm hasta ve kontrol grubundaki kişilere ayrıntılı anamnez, nörolojik muayene, işitme azlığı şiddeti değerleme ölçeği, hamilton depresyon ölçeği, odyometrik ve timpanometrik incelemeler yapıldı. Esansiyel tremor'u olan hastalara ayrıca tremor şiddeti değerleme ölçeği, günlük yaşam aktiviteleri değerleme ölçeği verildi.

Esansiyel tremor'u olan hastaların yaş ortalaması 54.3 idi, kontrol grubundakilerin yaş ortalaması 54.5 idi. Esansiyel tremor'u olan hastaların ortalama hastalık süreleri 16.6 yıldı. Klinik tremoru değerleme ölçeği puanı ortalaması 7.4, günlük yaşam aktiviteleri değerleme ölçeği puanı 39.8 idi.

Esansiyel tremor ve kontrol grubundaki kişilere 'işitme ile ilgili şikayetiniz var mı?' diye sorduğumuzda, ET'u olan hastaların 23'ü (%50) bu soruyu evet diye yanıtladı, kontrol grubundakilerden ise sadece bir tanesi bu soruyu evet diye yanıtladı. Bu soruya evet yanıtı veren 23 hastanın işitme azlığı günlük yaşam etkinlikleri ölçeği puanı ortalaması 20 olarak bulundu. İşitme azlığı olan 23 hastanın işitme ile ilgili şikayetleri ortalama 6.2 yıldır mevcuttu. Esansiyel tremor'u olan hastaların %50'sinde hafif-orta düzeyde işitme ile ilgili özürlülük saptandı

Esansiyel tremor hastalarına ve kontrol grubundakilere uygulanan odyometrik ve timpanometrik incelemeler sonucu yüksek frekanslarda SISI ve tone decay, ayrıca sol kulakta saf ses ortalama değeri, sol kulak stapes refleksi ve her iki kulakta otoakustik emisyon (OAE) sonuçlarında istatistiksel olarak hasta ve kontrol grubunda anlamlı olarak farklılık gösterdiğini bulduk.

Sonuç olarak çalışmamızda ET'lu hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sensörinöral işitme azlığı daha fazla görünmüştür. Bu sonuç istatistiksel olarak da anlamlıydı.

Anahtar kelimeler: Esansiyel tremor, sensörinöral işitme azlığı, odyometri, timpanometri, ölçekler

Summary

Hearing Impairment in Essential Tremor

We planned this study to investigate the probable relationship between essential tremor and hearing impairment. Forty-six patients referring the outpatient clinic of Ankara University Neurology Department diagnosed with essential tremor (ET) and 46 volunteer subjects were enrolled to the study . Detailed anamnesis, neurological investigation, hearing handicap inventory, Hamilton Depression Scale, audiometric and tympanometric examinations were performed to all of the participiants. Tremor severity scale and activities of daily living scale were also performed to essential tremor patients.

Mean ages of patients with ET and the controls were 54.3 and 54.5, respectively. Mean duration of illness for ET patients were 16.6 years. Clinical tremor severity scale mean score were 7.4 and mean daily living scale score were 39.8.

When we asked the question " Do you have any complaints with your hearing?", 23 of the patients with ET (%50) answered "yes", whereas only one patient from the controls answered the same question positively. Mean daily living score of the patients who positively answered this question was 20. Mean duration for the symptoms of these patients were 6.2 years. Mild to moderate disability was determined in %50 of the patients.

Results of the audiometric and tympanometric investigations were significantly different in the following categories: high frequency SISI and tone decay, pure voice mean score in left ear, left ear stapes reflex, autoacoustic emission (AAE) rates.

As a result, sensorineural hearing loss was more frequent in the ET patients, compared to the control group. This result was statistically significant.

Keywords: Essential tremor, sensorineural hearing impairment, audiometry, tympanometry, scales

7. KAYNAKLAR

1. Kelly L.Sullivan, Robert A Hauser. Essential Tremor Epidemiology, Diagnosis and Treatment. The Neurologist 2004;10: 250-258

2. Lou JS , Jankovic J: Essential tremor: Clinical correlates in 350 patients. Neurology 1991;41:234-238

3. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales JM, Vega S, Molina JA. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central .Mov Disord. 2003 Apr; 18(4): 389-9.

4. O.Doğu, S.Sevim, Camdeviren H, et al: Prevalence of essential tremor. Door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. Neurology 2003;61:1804-1806

5. Elble RJ. Animal models of action tremor. Mov Disord. 1998;13 Suppl 3:35-9.Review

6. Louis ED.Etiology of essential tremor: should we be searching for environmental causes? Mov Disord. 2001 Sep;16(5):822-9.

7. Louis ED, Ford B, Frucht S, Barnes LF, X-Tang M, Ottman R. Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study. Ann Neurol. 2001 Jun;49(6):761-9.

8. Elan D. Louis. Treatment of Tremor. Continuum: Lifelong Learning Neurol 2007:13(1):58-71

9. Ondo WG, Sutton L, Dat Vuong K, Lai D, Jankovic J. Hearing impairment in essential tremor. Neurology. 2003 Oct 28;61(8):1093-7

10. Sharon Smaga. Tremor. American Academy of Family Physicians. 2003; 68:1545-52

11. Margery H.Mark. Continuum: Lifelong Learning Neurol 2004:10(3):113-127

12. Joseph Jankoviç, MD. Esssential tremor: A Heterogenous disorder. Movement Disorder 2002; 17(4): 638-644

13. Chen JJ, Swope DM. Essential tremor: Diagnosis and treatment. Pharmacotherapy. 2003 Sep; 23(9):1105-22. Review.

14. Mally J, Baranyi M, Vizi ES. Change in the concentrations of amino acids in CSF and serum of patients with essential tremor. J Neural Transm. 1996; 103(5): 555-60. Abstract

15. Boecker H, Wills AJ, Ceballos-Baumann A, Samuel M, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. The effect of ethanol on alcohol-responsive essential tremor: a positron emission tomography study. Ann Neurol. 1996 May; 39(5):650-8.

16. Louis ED, Zheng W, L.Applegate, L.Shi, Factor-Litvak P. Blood harmane concentrations and dietary protein consumption in essential tremor. Neurology 2005;65:391-396

17. Brooks DJ, Playford ED, Ibanez V, Sawle GV, Thompson PD, Findley LJ, Marsden CD. Isolated tremor and disruption of the nigrostriatal dopaminergic system: an 18F-dopa PET study. Neurology. 1992 Aug;42(8):1554-60

18. Jankovic J: Essential tremor course and disability: A clinicopathologic study of cases. Neurology 2004;63:1541-1542

19. Louis ED, Vonsattel JP. The Emerging Neuropathology of Essential Tremor. Movement Disorder 2008 23(2):174-182

20. Louis ED, Ford B, Frucht S, Barnes LF, X-Tang M, Ottman R. Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study. Ann Neurol. 2001 Jun;49(6):761-769

21. Louis ED, Ford B, Wendt KJ, Ottman R: Validity of family history data on essential tremor. Movement Disorder 1999;14:456-461

22. H. Deng, W. Le, J.Jankovic. Genetics of essential tremor. Brain 2007,130,1456-1464

23. Kovach MJ, Ruiz J, Kimonas K et al. Gnetic heterogeneity in autosomal dominant essential tremor. Genetics in Medicine,2001:3(3):197-199

24. Jankovic J, Beach J, Schwartz K, Contact C: Tremor and longevity in relatives of patients with Parkinson's disease, essential tremor and control subjects. Neurology 1995;45:645-648

25. Tanner CM, Goldman SM, Lyons KE, et al. Essential tremor in twins: An assessment of genetic vs environmental determinants of etiology Neurology 2001;57:1389-1391

26. Lorenz D, Frederiksen H, Moises H,et al. High concordance for essential tremor in monozygotic twins of old age. Neurology 2004;62(2):208-11

27. Louis ED.Etiology of essential tremor: should we be searching for environmental causes? Mov Disord. 2001 Sep;16(5):822-829.

28. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, et al: Rest tremor in patients with essential tremor: Prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. Arch Neurol 2003; 60:405-410

29. Louis ED, Levy G, Cote LJ, et al: Clinical correlates of action tremor in Parkinson disease. Arch Neurol 2001;58:1630-1634

30. Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. J Neurol Psychiatry 1999;67:646-650

31. Kulisevsky J, Avila A, Barbanoj M, et al: Levodopa does not aggravate postural tremor in Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 1995;18:435-442

32. Ray Chaudhuri KR, Buxton-Thomas M, Dhawan V, et al: Long duration asymmetrical postural tremor is likely to predict development of Parkinson's disease and not ssential tremor: Clinical follow up study of 13 cases. J Neurol Neurosurgery Psyhiatry 2005;76:115-117

33. Jack J. Chen, Pharm. D., and David M. Swope, M.D. Essential tremor: Diagnosis and Treatment. Pharmacotherapy 2003; 23(9): 1105-1112.

34. Julia Benito-Leon, Louis ED, Felix Bermejo-Pareja, et al: Population-based case-control study of cognitif function in essential tremor . Neurology 2006;66:69-74

35. Biary N, Koller W, Langenberg P.Correlation between essential tremor and migraine headache. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1990 Dec;53(12):1060-2.Abstract.

36. 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.

37. 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 .

38. Kelly L, Sullivian, MSPH, Robert A. Hauser, MD, and Theresa A. Zesiewicz, MD. Essential Tremor epidemiology, diagnosis, and treatment. 2004;10:250-258.

39. Louis ED Clinical practice. Essential tremor. N Engl J Med. 2001 Sep 20;345 (12):887-91. Review.

40. Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's disease and movement disorders. 2002.

41. Stanley Fahn and Susan B. Bressman. Parkinsonizm. In Merrit's Neurology. Eleventh edition. 827-848.

42. Harel B, Cannizzaro M, Snyder PJ. Variability in fundamental frequency during speech in prodromal and incipient Parkinson's disease: A longitudinal case study. Brain and Cognition 2004; 56:24-29.

43. Elble RJ. Central mechanisms of tremor. J Clin Neurophysiol. 1996 Mar;13(2): 133-44. Review.

44. Rajesh Pahwa, MD, Kelly E., Lyons PhD. Essential tremor. Differential diagnosis and current therapy. Am. J. Med.2003;115:134-142.

45. Stanley Fahn, Joseph Jankovic. Principles and practica of movement disorders .

46. Chatterjee A., Jurewicz E.C., Applegate L.M., Louis E. D. Personality in essential tremor: further evidence of non motor manifestation of the disease. J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. 2004;75:958-961.

47. 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

48. Chouinard S, Louis ED, Fahn S. Agreement among movement disorder specialist on the clinical diagnosis of essential tremor. Mov Disord 1997;12: 973-976.

49. Lyons KE, Pahwa R, Comella CL, Eisa MS, Elble RJ, Fahn S, Jankovic J, Juncos JL, Koller WC, Ondo WG, Sethi KD, Stern MB, Tanner CM, Tintner R, Watts RL.Benefits and risks of pharmacological treatments for essential tremor. Drug Saf. 2003;26(7):461-81.

50. Katz J. Handbook of Clinical Audiology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994

51. Hall JW. Handbook of Auditory Evoked Responses. Massachusetts: Allyn and Bacon, 1992

52. Muş N, özdamar Ö. İşitsel beyin sapı cevapları. Temel Bilimler ve Klinik Uygulamaları. 1996

53. Hall JW. Handbook of Otoacoustic Emissions. Singular Publishing Group, 1999

54. Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical rating scale for tremor. In:Jankovic J, Tolosa E, editors. Parkinson's disease and movement disorders. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1988. p. 225–34.

55. Bain PG, Findley LJ, Atchison P, et al. Assessing tremor severity. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56:868-873

56. Hearing handicap inventory in the erderly screening questionnaire. Adapted from: Ventry I, Weinstein B. Identification of elderly people with hearing problems. Asha. 1983; 25:37-42. Reproduced by permission of the American Speech and Hearing Association, 2002.

57. Garzuly F, Vidal R, Wisniewski T, Brittig F, Budka H. Familial meningocerebrovascular amyloidosis, Hungarian type, with mutant transthyretin (TTR Asp18Gly). Neurology. 1996 Dec;47(6):1562-7.

58. Verhagen WI, Huygen PL, Arts WF. Multi-system signs and symptoms in X-linked ataxia carriers. J Neurol Sci. 1996 Sep 1;140(1-2):85-90.

59. Mimaki T, Tagawa T, Tanaka J, Sato K, Yabuuchi H. EEG and CT abnormalities in xeroderma pigmentosum. Acta Neurol Scand. 1989 Aug;80(2):136-41.

60. Toovey S. Are currently deployed artemisinins neurotoxic? Toxicol Lett. 2006 Oct 10;166(2):95-104. Epub 2006 Jun 7.

61. Vettori MV, Alinovi R, Belletti S, Goldoni M, Franchini I, Mutti A. In vitro models for the evaluation of the neurotoxicity of methylmercury. Current state of knowledge] Med Lav. 2003 Mar-Apr;94(2):183-91.

62. Kalay E, Caylan R, Karagüzel A. Non-sendromik işitme kayıpları genetiğindeki gelişmeler. Otoscope 2004;4:130-138

63. Placantonakis DG, Bukovsky AA, Zeng XH, Kiem HP, Welsh JP. Fundamental role of inferior olive connexin 36 in muscle coherence during tremor. Proc Natl Acad Sci. 2004 May 4;101(18): 7164-9.

64. Odermatt B, Wellershaus K, Wallraff A, Seifert G, Degen J, Euwens C, Fuss B, Büssow H, Schilling K, Steinhäuser C, Willecke K. Connexin 47 (Cx47) deficient mice with enhanced green fluorescent protein reporter gene reveal predominant oligodendrocytic expression of Cx47 and display vacuolized myelin in the CNS. J Neurosci. 2003 Jun 1;23(11):4549-59.

65. Nagy E, Claussen CF, Bencze G, Heid L, Bencsik B, Kersebaum M. Depressive disorder in relation to neurootological complaints. İnt Tinnitus J. 2004; 10(1):58-64

66. Juan C.Amor, Maria C.Aries- Nunez, Jose A. Mirando-fillay. Audiovestibular manifestations in patients with systemic sclerozis and centromere protein-B (CENP-B) antibodies. Medicine 2008;87:131-141

EKLER

EK 1

A-TREMOR ŞİDDETİ DEĞERLEME ÖLÇEĞİ (54)

2. Üst ekstremite (ÜE) : Kollar öne uzatılmış, bilek hafif ekstansiyonda, parmaklar ayrık
3. Alt ekstremite (AE) : Bacaklar diz ve kalça ekleminden fleksiyonda,
4. Ayak dorsifleksiyonda
5. Dil: dışarıdayken
6. Baş ve gövde: otururken ya da ayakta dururken
7. Aksiyon ve intansiyonel tremoru değerleyin
8. Üst ekstremite (ÜE) : Parmak burun ve diğer hareketler
9. Alt ekstremite (AE) : Fleksiyon postüründe başparmak-parmak

0	Yok
1	Hafif (amplitüt 0.5 cm'den küçük); tremor aralıklı olabilir
2	Orta şiddette (0.5-1 cm); tremor aralıklı olabilir
3	Belirgin (1-2 cm)
4	Şiddetli (2 cm'den büyük)

	0 yok	1 Hafif	2 Orta	3 Belirgin	4 Şiddetli
Postural Tremor					
ÜE: kollar öne uzatılmış, bilek hafif ekstansiyonda, parmaklar ayrık					
AE: bacaklar diz ve kalça ekleminden fleksiyonda					
Ayak dorsifleksiyonda					
Dil: dışarıdayken					
Baş ve gövde: otururken ya da ayakta dururken					
Aksiyon tremoru					
ÜE: parmak burun ve diğer hareketler					
AE: fleksiyon postüründe başparmak-parmak					

EK 2

B- TREMOR İÇİN GÜNLÜK YAŞAM ETKİNLİKLERİ DEĞERLEME ÖLÇEĞİ (55)

TREMOR İÇİN GÜNLÜK YAŞAM ETKİNLİKLERİ DEĞERLEME ÖLÇEĞİ	
Zorlanmadan yapabiliyor	1
Biraz zorlanarak yapabiliyor	2
Çok zorlanarak yapabiliyor	3
Tek başına yapamıyor	4
1-Çatal ve bıçakla et kesmek	
2-Kaşıkla çorba içmek	
3-Çay bardağını tutmak	
4-Şişeden bardağa su koymak	
5-Bulaşık yıkamak ve kurulamak	
6-Dişlerinizi fırçalamak	
7-Mendile sümkürmek	
8-Banyo yapmak	
9-Tuvaleti kullanmak	
10-Elini yüzünü yıkamak	
11-Ayakkabılarını bağlamak	
12-Düğme iliklemek	
13-Fermuar çekmek	
14-Mektup yazmak	
15-Mektubu zarfa koymak	
16-Gazeteyi tutarak okumak	
17-Telefon numarasını çevirmek	
18-Telefonla konuşmak	
19-Televizyon seyretmek	
20-Alışverişte bozuk para üstünü almak	
21-Elektrik fişini prize sokmak	

22-Anahtarla kapıyı açmak	
23-Merdiven inip çıkmak	
24-Koltuktan kalkmak	
25-Dolu bir pazar çantasını taşımak	
Toplam	

EK 3

C- İŞİTME AZLIĞI GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ DEĞERLEME ÖLÇEĞİ (56)

1)Yeni insanlarla karşılaştığınızda işitme problemleriniz sizin zor duruma düşmenize neden oluyor mu?

a) Evet b) Hayır c) Bazen

2) Aile bireyleri ile konuşurken işitme problemleriniz kendinizi kötü hissetmenize neden oluyor mu?

a) Evet b) Hayır c) Bazen

3) Birisi fısıltıyla konuşurken duymada güçlük çekiyor musunuz?

a) Evet b) Hayır c) Bazen

4) İşitme problemi nedeniyle kendinizi engellenmiş hissediyor musunuz?

a) Evet b) Hayır c) Bazen

5) Komşularınızı, akrabalarınızı ve arkadaşlarınızı ziyaret ettiğinizde işitme problemleri nedeniyle zorluk yaşıyor musunuz?

a) Evet b) Hayır c) Bazen

6) İşitme problemleriniz dini görevlerinize (ibadetlerinize) istediğinizden daha az katılmanıza neden oluyor mu?

a) Evet b) Hayır c) Bazen

7) İşitme problemleri nedeniyle aile üyeleri ile tartışma yaşıyor musunuz?

a) Evet b) Hayır c) Bazen

8) İşitme problemleriniz televizyon ve radyo dinlemenizde zorluğa neden oluyor mu?

a) Evet b) Hayır c) Bazen

9) Özel veya sosyal hayatınıza işitme problemleriniz engel oluyor mu?

a) Evet b) Hayır c) Bazen

10) İşitme probleminiz arkadaşlarınız ve akrabalarınızla restorana gittiğinizde size zorluk yaşatıyor mu?

a) Evet b) Hayır c) Bazen

Evet: 4 puan

Bazen: 2 puan

Hayır: 0 puan

0-8 puan: Özür yok

10-24 puan: Hafif-orta özürlülük

26-40: Ağır özürlülük

EK 4

D-DEPRESYONU DEĞERLENDİRMESİ İÇİN

HAMİLTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ (HAM-D 17)

1-DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ (Keder, ümitsizlik, çaresizlik değersizlik)

0. Yok.

1. Sadece sorulduğunda belirtiliyor.

2. Kendiliğinden sözel olarak ifade ediliyor.

3. Davranışlarla ifade ediliyor. Örneğin; yüz ifadesi, duruş, ses, ağlama eğilimi.

4. Her haliyle; kendiliğinden, söz ve davranışlardan anlaşılıyor

2. SUÇLULUK DUYGULARI

0. Yok.

1. Kendini suçlama, başka insanları üzdüğü düşüncesi.

2. Geçmişteki hatalar ya da günahlar üzerinde sürekli düşünme veya suçluluk duyguları.

3. Hastalığın bir ceza olduğu düşüncesi. Suçluluk hezeyanları.

4. Kendisini ihbar ve ya itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor.

3. İNTİHAR

0. Yok.

1. Hayatın yaşamaya değer olmadığını düşünmesi.

2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.

3. Suisidal düşünce ve davranışlar.

4. İntihar girişimi (Herhangi bir ciddi girişim)

4-UYKUYA DALAMAMAK

0. Yok

1. Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi

2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayetçi

5.GECEYARISI UYANMAK

0.yok

1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi

2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak, 2 puanla değerlendiriliyor (Herhangi bir neden olmaksızın)

6. SABAH ERKEN UYANMAK

0. Zorluk yok

1. Sabahın erken saatlerinde uyanır fakat uykuya tekrar dönebilir

2. Yataktan kalkarsa tekrar uykuya dalmakta başarılı olamaz

7.ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER

0. Zorluk yok.

1. Yetersizlik duygu ve düşünceleri, yorgunluk ya da iş ve zevklere bağlı olarak etkinliklerde güçsüzlük.

2. Etkinlik, zevkler ya da işe karşı ilgi kaybı. Hastanın doğrudan söylemesi ya da dolaylı olarak düzensizlik, kararsızlık ve kendini iş veya etkinliklere zorlama duygusu ile ifade edilmesi.

3. Etkinliklere harcanan zamanda belirgin azalma ve üreticiliğin düşmesi. Hastanın hastanede bölümde yapılması gereken günlük işler dışında hastane görevi ya da zevkler için günde üç saatten az zaman ayırması.

4. Şimdiki hastalığı nedeniyle çalışmayı durdurması. Hastanede bölümde yapılması gereken işler dışında hiçbir etkinlikte bulunmaması ya da yardım edilmeksizin bölüm işlerini yapmakta başarısız olması.

8. YAVAŞLAMA (Düşünce ve konuşmanın yavaşlaması; konsantre olma yeteneğinde bozulma; motor aktivitenin azalması)

0. Normal düşünme ve konuşma

1. Görüşmede hafif yavaşlama

2. Görüşmede açıkça yavaşlama

3. Görüşmenin zorlukla yapılması

4. Tam stupor

9. AJİTASYON

0. Yok

1. Yerinde duramama

2. El, saç vb. şeylerle oynama

3. Yerinde duramayacak kadar hareketlilik

4. Elleri ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak ısırma.

10. PSİŞİK KAYGI

0. Güçlük çekmez

1. Nedensiz gerginlik ve aşırı sinirlilik

2. Çok küçük şeylere üzülme

3. Konuşmada veya yüzde belirgin endişeli tutum

4. Sorulmadan korkularını açıklama

11. SOMATİK KAYGI (Kaygının fizyolojik belirtileri)

Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, hazımsızlık, ishal, kramplar, geğirme,

Kardiyovasküler: Kalp çarpıntısı, baş ağrısı,

Solunumla ilgili: Hipervantilasyon, iç çekme,

Sık sık tuvalete gitme

Terleme

0. Yok

1. Hafif

2. Ilımlı

3. Şiddetli

4. Hareketleri engelleyici derecede çok şiddetli

12. SOMATİK SEMPTOMLAR – GASTROİNTESTİNAL

0. Hiç biri yok.

1. İştah kaybıyla birlikte başkalarının ısrarı olmaksızın yeme.

2. Zorlanmadan yemek yemede güçlük.

13. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)

0. Hiç biri yok

1. Kaslarda, başta ya da sırtta ağırlık hissi. Baş, sırt ve kas ağrıları. Enerji kaybı, kolayca yorulma

2. Herhangi kesin bir şikayet, 2 puanla değerlendirilir.

14. GENİTAL SEMPTOMLAR (Libido kaybı, menstrual bozukluklar gibi)

0. Yok

1. Hafif

2. Şiddetli

15. HİPOKONDRİ

0. Mevcut değil

1. Bedenine yönelme

2. Sağlıkla ilgili olarak çok düşünme

3. Sık şikayetler,yardım isteme vs.

4. Hipokondrik sanrılar

16. KİLO KAYBI

(A ya da B'yi derecelendirin)

A - Özgeçmişini değerlendirirken:

0. Kilo kaybı yok

1. Şimdiki rahatsızlık ile ilgili olası kilo kaybı

2. Kesin kilo kaybı (hastaya göre)

3. Ölçülmedi

B -Gerçek kilo değişimi bölüm çalışanları tarafından haftalık olarak değerlendirildiğinde:

1. Haftada 500 gramdan az kilo kaybı
2. Haftada 500 gramdan çok kilo kaybı
3. Haftada 1 kg.'dan çok kilo kaybı
4. Ölçülmedi

17. İÇGÖRÜ

0. Depresyonda ve hasta olduğunu ya da şu anda depresyonda olmadığını kabul ediyor.
1. Hastalığı kabullenmekle birlikte nedenlerini kötü yemeklere, iklime, çok çalışmaya, virüse, dinlenmeye olan gereksinime vs.ye atfediyor.
2. Hasta olduğunu kesinlikle inkar ediyor

0-13 puan: Depresyon yok
14-27: Hafif Depresyon
28-41: Orta Depresyon
42-53: Şiddetli Depresyon