T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

ESANSİYEL TREMOR HASTALARINDA BULBUS OLFAKTÖR VOLÜM ÖLÇÜMÜ İLE KOKU FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Cansu KURT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

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

ESANSİYEL TREMOR HASTALARINDA BULBUS OLFAKTÖR VOLÜM ÖLÇÜMÜ İLE KOKU FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Cansu KURT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Aysel TEKEŞİN

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca her daim sorunlarımızı çözmeye çalışan, iyi bir hekim olma yolunda bizlere örnek olan ve bizi motive etmek için elinden geleni yapan, bilimsel açıdan tecrübelerini içtenlikle paylaşan, COVİD dönemi boyunca yardımlarını esirgemeyen, tezimin her aşamasında fikirlerini paylaşıp yardımcı olan değerli hocam Nöroloji Kliniğinden Prof. Dr. Ufuk Emre Toprak'a;

Tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen, akademik anlamda ve tezimde bana içtenlikle yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Aysel Tekeşin'e

Yetişmemde büyük emekleri olan, hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen Prof Dr.Gülsen Babacan Yıldız, Doç. Dr.Osman Özgür Yalın, Uzm. Dr. Hüsniye Aslan, Uzm. Dr. Ahmet Hakyemez, Uzm. Dr. Özlem Akdoğan, Uzm. Dr.Tuba Okluoğlu, Uzm. Dr. Fatih Önder Baysal, Uzm. Dr. Çağla Şişman'a;

Radyolojik inceleme kısmında tezime yardımcı olan Doç. Dr. Direnç Özlem Aksoy ve Asistan Dr. Enes Şerbetçi

Eğitim sürecinde destek ve yardımlarını esirgemeyen, bu süreçte her zaman yanımda olan asistan arkadaşlarıma;

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım değerli Elektronörofizyoloji teknisyenleri, klinik hemşirelerimize;

Hayatımın her aşamasında, bana her konuda destek olan ve olacağını bildiğim sevgili anneme, babama ve kardeşime sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Cansu KURT

İstanbul 2025

İçindekiler

TEŞEKKÜRLER....iii

İçindekiler....iv

Tablo Listesi....vi

Şekil Listesi....vii

Resim Listesi....vii

KISALTMALAR....viii

ÖZET....ix

ABSTRACT....xi

1.GİRİŞ VE AMAÇ....1

2. GENEL BİLGİLER....3

2.1. KOKU DUYUSU....3

2.1.1.Olfaktör Sistem Anatomi ve Fizyolojisi....3

2.1.2. Olfaktör Sistem Vaskülarizasyonu....8

2.1.3. Koku Bozuklukları....9

2.1.4. Koku Değerlendirilmesi....11

2.1.4.1. Koku fonksiyonu değerlendirme testleri:....13

2.1.4.2. Olfaktör Bulbus Volümetrik İncelemesi:....14

2.2.Esansiyel Tremor....16

2.2.1. Epidemiyoloji....16

2.2.2. Tarihçe....17

2.2.3.Risk Faktörleri....18

2.2.4. Genetik....18

2.2.5. Çevresel Faktörler....19

2.2.6. Patofizyoloji 19
2.2.6. Klinik 21
2.2.7. Tanı 23
2.2.8. Ayırıcı Tanı 24
2.2.9. Tedavi 25
2.2.9.1. Farmakolojik tedavi 25
2.2.9.1.1. Antihipertansif ilaçlar: 25
2.2.9.1.2.Antiepileptik ilaçlar: 26
2.2.9.1.3.Antipsikotikler: 27
2.2.9.1.4.Benzodiazepinler: 27
2.2.9.2. Diğer seçenekler 27
2.2.9.2.1.Botulinum toksini: 27
2.2.9.2.2. Etanol: 27
2.2.9.3. Cerrahi tedavi: 27
3.GEREÇ VE YÖNTEM 29
3.1. Kranial MRG ve Olfaktör Bulbus Volümetrik Ölçümü 30
3.2. Koku Testi Uygulaması 32
3.3. Araştırmada Kullanılan İstatistiksel Metotlar 33
4. BULGULAR 34
4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER 34
5. TARTIŞMA 46
6. SONUÇ 51
KAYNAKLAR 53
ÖZGEÇMİŞ ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
EKLER ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

Tablo Listesi

Tablo 1. Hasta ve kontrol grupları eğitim düzeyleri 34

Tablo 2. ET hastalarının klinik özellikleri 35

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubu OBV değerleri karşılaştıması 36

Tablo 4. Hastalık süresi ve hastalık başlama yaşı ile OBV arasındaki korelasyon sonuçları 36

Tablo 5. Hastaların başlangıç tremor tarafı ile sağ ve sol OBV Değer Farkı 37

Tablo 6. Hasta grubu ile kontrol grubu CCRC alt ölçekleri karşılaştırması 37

Tablo 7. Hasta grubu olfaktör volümleri ve koku testi alt grupları arasındaki korelasyon.. 38

Tablo 8. Eğitim durumlarına göre MOCA skorlarının hasta ve kontrol grubu karşılaştırması 38

Tablo 9. MOCA değerleri ile OBV ilişkisi 39

Tablo 10. Beck Depresyon Ölçeği puanına göre hasta ve kontrol grubu karşılaştırması ... 39

Tablo 11. Beck Depresyon Ölçeği ile OBV ilişkisi 40

Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarında MOCA, BDÖ ortamaları ile CCRC alt ve total puan ortamaları 41

Tablo 13. Hastalık başlama yaşı ve hastalık süresi ile TETRAS değerleri arasındaki ilişki 41

Tablo 14. Hasta ve kontrol gruplarında incelenen tüm parametrelerin karşılaştırılması 42

Tablo 15. Hasta ve kontrol Grubu Roc Curve sonuçları 43

Tablo 16. Hasta ve kontrol Grubu Cut Off Değerleri 43

Tablo 17. Hasta ve kontrol Grubu Roc Curve sonuçları 44

Şekil Listesi

Şekil 1. SC (üst nazal konka), MC (orta nazal konka), IC (alt nazal konka), CP (kribriform plaka), OB (olfaktör bulbus), Sph (sfenoid kemik) (Clerko ve ark., 45):.....5

Şekil 2. Periferik olfaktör sistem: Nazal kavite, olfaktör sinirler, kribriform plaka, olfaktör bulbus, olfaktör traktus (Gaillard F., 48) 6

Şekil 3. Olfaktör mukozanın yerleşimi (Sobotta atlas of human anatomy 15 th edition).....7

Şekil 4. Periferden santrale olfaktör yol (Gilman S. ve ark., 59):.....8

Şekil 5. Nazal kavite kanlanması (Sobotta atlas of human anatomy 15th edition).....9

Şekil 6. Frontal lobda olfaktör sulkusun nöroanatomik lokalizasyonu (Sandane ve ark., 1984) 15

Şekil 7. MOCA, Sağ –Sol Bulbus Olfaktör Volüm ROC Eğrisi 44

Şekil 8. Beck Depresyon Ölçeği ROC Eğrisi.....45

Resim Listesi

Resim 1:(T1W (a) ve T2WI (b) MRG'de koronal kesitte sağ ve sol olfaktör bulbuslar görülmektedir. OB: olfaktör bulbus, OlfGr: olfaktör fossa, OS: olfaktör sulkus, GR: gyrus rectus, OG: orbital gyrus. (Lee ve ark., 1985).....16

Resim 2. 30 yaşında erkek hasta. Aksiyal ve koronal kesitte T2W SPACE MRG'de her iki olfaktör bulbusun yüzey alanı görülmektedir. 31

Resim 3. 30 yaşında erkek hasta. Sagittal kesitte T2W SPACE MRG'de sağ olfaktör bulbusun uzunluğu gösterilmektedir.....32

KISALTMALAR

ET **:** Esansiyel Tremor

BDÖ **:**Beck Depresyon Ölçeği

BOS **:** Beyin Omurilik Sıvısı

MRG **:** Magnetik Rezonans Görüntüleme

OB **:**Olfaktör Bulbus

OBV **:**Olfaktör Bulbus Volüm

FTM :Fahn -Tolosa-Marin

TETRAS **:**The Essential Tremor Rating Assessment Scale

ADL :Activities of Daily Living

CCCRC **:**'Connecticut Chemosensory Clinical Research Center' (Connecticut Kemosensör Klinik Araştırma Merkezi)

UPSIT **:**'University of Pennsylvania Smell Identification Test' (Pennsylvania Üniversitesi Koku Tanımlama Testi)

MoCA :Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA)

MSS :Merkezi Sinir Sistemi

ÖZET

Giriş ve Amaç: Esansiyel tremor (ET), 4-12 Hz frekansında postüral ve/veya kinetik tremor ile karakterize klinik pratikte en sık görülen hareket bozukluğudur. ET monosemptomatik motor özelliklerinin yanı sıra son yıllarda ET'nin non-motor bulguları ve nörodejeneratif yapısı dikkati çekmektedir. Bu çalışmada, ET hastalarının non-motor semptomlarından biri olan koku fonksiyonlarının kraniyal MRG kullanılarak bulbus olfaktör volümlerinin incelenmesi ve Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) koku testi aracılığıyla değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli, prospektif, kesitsel planlanan çalışmaya 1 Ocak 2025–1 Mayıs 2025 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji polikliniğine başvuran Hareket Bozukluğu Topluluğu Tremor Konsensus (Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor) kriterlerine göre Esansiyel Tremor tanısı alan 18-60 yaş arası 40 hasta dahil edildi. Kontrol grubu aynı yaş grubunda, koku fonksiyonlarını etkileyebilecek bir hastalık veya ilaç kullanımı olmayan bireylerden oluşturuldu. Her iki grup için kraniyal MRG incelemeleri 1.5 Tesla MRG kullanılarak sağ ve sol Olfaktör Bulbus(OB) volümleri ölçüldü. Her iki grupta Türkçe geçerlilik çalışması yapılmış olan CCCRC (Connecticut Clinical Research Center Olfactory Test) koku değerlendirme testi, Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) testi ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya ET tanılı 40 hasta (20 kadın, 20 erkek) ile 40 kontrol grubu (20 kadın,20 erkek) dahil edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Koku eşiği, diskriminasyonu ve bileşik koku skorları değerlendirildiğinde; hasta grubunda koku eşiği skoru anlamlı düşük saptandı ($p <0,05$). Hasta ve kontrol grupları arasında sol ve sağ taraf OB volümleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda OB volümleri anlamlı düşük saptandı ($p>0,05$). Hasta grubunda hastalık süresi ile OB volümleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi ($p > 0,05$).

Sonuç: ET olgularında koku eşiği ve OB volümlerinin düşük saptanması, koku

fonksiyonlarının hastalığın takibinde patogenezi ve nörodejeneratif doğasının aydınlatılması açısından önem taşımaktadır. Kognitif işlevler ile ilişkisi tanımlanmış koku fonksiyonu ve OB morfolojisindeki değişiklikler, ET olgularında kognitif fonksiyonların takibi ve hastalığın heterojenitesinin değerlendirilmesi açısından dikkate değer özelliktedir.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel Tremor (ET), koku, olfaktör bulbus(OB), kognitif fonksiyonlar

ABSTRACT

Introduction and Objective: Essential tremor (ET) is the most common movement disorder in clinical practice, characterized by postural and/or kinetic tremor at a frequency of 4-12 Hz. In addition to the monosymptomatic motor characteristics of ET, in recent years, the non-motor findings and neurodegenerative structure of ET have attracted attention. In this study, it was aimed to evaluate olfactory functions, one of the non-motor symptoms of ET patients, by examining the olfactory bulb (OB) volumes using cranial MRI and by means of the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) olfactory test.

Materials and Methods: A single-center, prospective, cross-sectional study was planned and included 40 patients aged 18-60 years who were diagnosed with ET according to the Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor criteria and who applied to the Neurology Outpatient Clinic of Istanbul Education and Research Hospital between January 1, 2025 and May 1, 2025. The control group consisted of individuals of the same age group who had no disease or medication use that could affect olfactory functions. Cranial MRI examinations for both groups were performed using 1.5 Tesla MRI to measure right and left OB volumes. Both groups were evaluated with the CCCRC (Connecticut Clinical Research Center Olfactory Test) olfactory assessment test, the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test, and the Beck Depression Inventory (BDI).

Results: The patient group included 40 individuals (20 female, 20 male) with ET diagnosis, and the control group included 40 individuals (20 female, 20 male). No significant difference was found between the patient and control groups in terms of age and gender distribution ($p>0.05$). When odor threshold, discrimination and composite odor scores were evaluated; odor threshold score was found to be significantly lower in the patient group ($p <0.05$). When left and right side OB volume values were compared between the patient and control groups, OB volumes were found to be significantly lower in the patient group ($p >0.05$). No significant correlation was observed between disease duration and measured OB volumes in the patient group ($p >0.05$).

Conclusion: The low detection of olfactory threshold and OB volumes in ET cases is important in terms of clarifying patogenesis and the neurodegenerative nature of olfactory functions in the follow-up of the disease. Changes in olfactory function and OB morphology, whose relationship with cognitive functions is defined, will provide important contributions in terms of following cognitive functions in ET cases and evaluating the heterogeneity of the disease.

Keywords: Essential Tremor (ET), odor, olfactory bulb (OB), cognitive functions

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Esansiyel tremor (ET), postural ve/veya kinetik, aksiyonla artıp istirahatte azalan tremor ile karakterize bir hareket bozukluğudur. Son yıllarda esansiyel tremorun klinik özellikleri, nörofizyolojik mekanizmaları, nörogörüntüleme bulguları, patolojik temelleri ve genetik alt yapısına ilişkin önemli bilimsel ilerlemeler kaydedilmiştir. [1]

Motor dışı semptomlar – özellikle psikiyatrik ve bilişsel nitelikteki bulgular – günümüzde esansiyel tremorun klinik yelpazesi içerisinde giderek daha fazla bilinmekte olup, bu alanlara yönelik bilimsel ilgi artmakta ve söz konusu semptomlar olgu-kontrol tabanlı çalışmalarla araştırılmaktadır.[2]

Son yapılan çalışmalarda ET olgularında, tremor, serebellar disfonksiyon gibi motor bulgulara ek olarak, postüral instabilite, koku alma ve işitme fonksiyonlarında etkilenme, hafif bilişsel bozukluk, nöropsikiyatrik semptomlar ve uyku bozuklukları gibi non-motor bulguların varlığını göstermektedir. Bu geniş semptom yelpazesi, yaşla birlikte artan prevalans ve hastalığın ilerleyici seyri, ET'nin nörodejeneratif bir yapıya sahip olduğu fikrini desteklemektedir. [3], [4], [5]

Yapılan çalışmalarda, koku fonksiyonları ve olfaktör bulbus volümündeki değişikliklerin, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve motor nöron hastalığı gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkisi gösterilmiştir [6] [8], [9].ET hastalarında ise nörodejeneratif süreçlerin değerlendirilmesi amacıyla koku ve olfaktör bulbus volüm değişikliklerin değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. [8]

Esansiyel tremor ile ilişkili olfaktör disfonksiyonun patofizyolojik temeli net olarak ortaya konmamış olsa da, bu bozukluğun mevcudiyeti, ET ile diğer nörodejeneratif hastalıklar arasında belirli bir ortak patolojik zemin olabileceğini öne sürmektedir.[6], [7]

ET hastalarında koku fonksiyonlarının değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışmada farklı sonuçlar saptanmıştır. Koku testlerinin kullanıldığı bir çalışmada koku fonksiyonlarında etkilenme saptanırken, sadece olfaktör bulbus volüm ve uzunluk ölçümleri kullanarak yapılan başka bir çalışmada anlamlı ilişki

saptanmamıştır .[9]

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda ET hastalarında, olfaktör bulbus volüm ölçümü ve Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) testi kullanılarak koku fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve klinik özellikleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOKU DUYUSU

Koku kimyasal bir uyarının algılanarak nöral bir uyarıya dönüştürüldüğü kemosensöriyal bir süreçtir. Koku duyusu, havada çözülmüş moleküllerin olfaktör reseptörlerle etkileşime girmesi sonrası, olfaktör sinir lifleri ve çeşitli nörotransmitterlerin de rol aldığı sinaptik bağlantılar yoluyla serebral kortekse iletilmesi sonucunda oluşur. Doğadaki birçok canlı türü, koku duyusu aracılığıyla besin kaynaklarını tespit etme, feromonlar yoluyla eş seçimi gerçekleştirme ve çevresel tehditlere karşı hayatta kalma gibi temel yaşamsal fonksiyonlarını sürdürmektedir. Koku sistemi, beynimizin duygu ve hafızayla ilgili bölgeleriyle doğrudan bağlantılıdır. Ayrıca, koku gibi kimyasal duyular bireyin yaşam kalitesine anlamlı ölçüde katkıda sağlamakta olup, bu duyuların kaybı ciddi psikososyal etkiler yaratıp, yıkıcı sonuçlara yol açabilmektedir.[10]

Nazal bölgedeki nöroanatomik yapıların disfonksiyonuna ek olarak, çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklarda da olfaktör bozuklukların görüldüğü bildirilmiştir. Parkinson ve Alzheimer hastaları başta olmak üzere, nörodejeneratif hastalıklara sahip birçok bireyde hastalığın erken evrelerinde koku kaybı saptanmaktadır. Bu sebeple olfaktör disfonksiyonun, bilişsel veya motor bozuklukların ortaya çıkmasından yıllar önce farkedilebilecek erken bir nörodejeneratif hastalık belirtisi olabileceği belirtilmektedir.

Psikiyatrik hastalıklarda duyusal değişikliklere yönelik araştırmalar ağırlıklı olarak görsel ve işitsel süreçlere odaklanmış, koku fonksiyonları görece daha az oranda incelenmiştir. Depresyon ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklarda da koku tanıma, ayırt etme ve tanımlama işlevlerinde belirgin bozulmaların saptanması koku fonksiyonlarının önemine bir kez daha dikkat çekmektedir.[11]

2.1.1.Olfaktör Sistem Anatomi ve Fizyolojisi

Olfaktör sinir, birinci kranial sinir olup, koku alma duyusunun sağlanmasında temel rol üstlenmektedir. Sadece afferent (duyusal) sinir liflerini içeren olfaktör sinir,

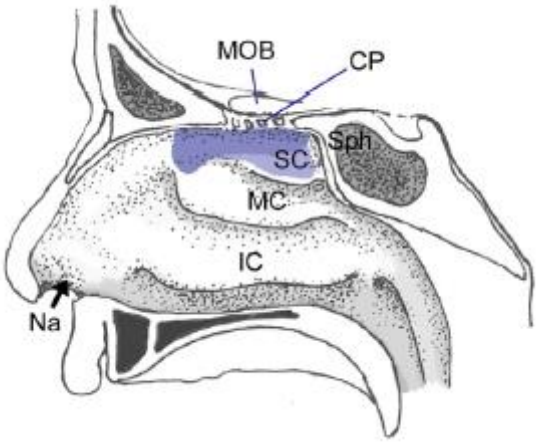
vücuttaki diğer tüm kraniyal sinirler gibi çift olarak bulunur. Kranial sinirler arasında en kısa olanı olup, optik sinirle birlikte beyin sapı ile birleşmeyen iki kranial sinirden biridir. Embriyolojik olarak ön beyinden (prosensefalon) köken aldığı için, merkezi sinir sisteminin (MSS)bir parçası olarak kabul edilmektedir.[14].

Olfaktör sinirler, her iki nazal kavitenin arka-üst bölgesinde yer alan olfaktör epiteldeki bipolar nöronların hücre gövdelerinden köken almaktadır. Bu nöronlar aracılığıyla iletilen koku uyarısı, olfaktör bulbus üzerinden olfaktör traktus aracılığıyla, diğer duyu yollarından farklı olarak talamus genel duyu istasyonuna uğramaksızın direkt olarak primer olfaktör kortekse ulaşmaktadır. Kortekse iletilen bu olfaktör bilgi, çeşitli limbik ve kortikal yapılarla etkileşerek koku duyusunun duygulanım, hafıza ve gustatuvar süreçlerle bütünleşmesini sağlamaktadır.[12]

Koku duyusu sistemi, periferik ve santral olmak üzere iki alt bileşen şeklinde incelenebilir. Periferik olfaktör sistem; olfaktör duyu nöronları, olfaktör bulbus ve olfaktör traktuslardan oluşmaktadır. Santral olfaktör sistem rinensefalon olarak adlandırılmakta olup, olfaktör epitelden olfaktör bulbus yoluyla projeksiyonlar alan serebral yapıları ifade etmektedir.[13]

Nazal içyapı, hattın ortası boyunca uzanan ve "nazal septum" olarak isimlendirilen kemik bir yapı aracılığıyla simetrik iki yarım bölüme ayrılmaktadır. Lateral duvarın konturları ise konka nasalis superior, media ve inferior tarafından belirlenmektedir.[14] Nazal bölgenin iç yapıları döşeyen olfaktör ve respiratuvar epitel hücreleri zengin bir vasküler ağa sahiptir ve bu yüzeyler, mukus tabakası ile kaplıdır. Nazal konkalar burun boşluklarının yüzey alanını arttırır.[15]

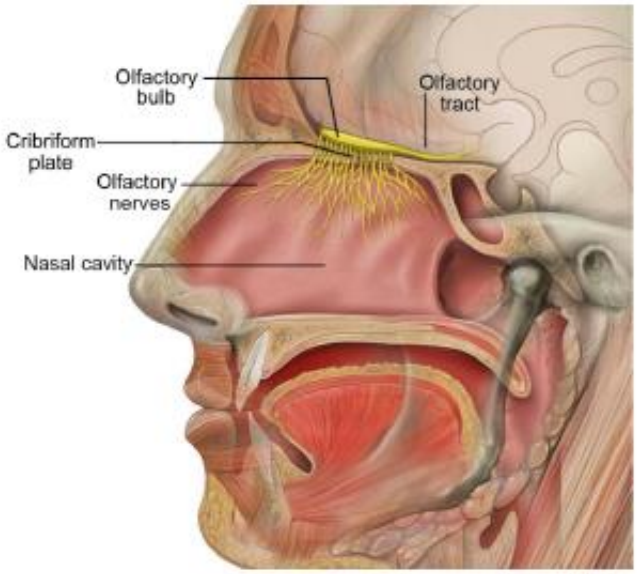
Burada yer alan Bowman bezlerinin salgıladığı seröz, glikoprotein zengin sıvı aracılığıyla nazal kaviteye ulaşan hava nemlendirilir, ısıtılır ve hapsedilir; bu yol ile koku verici gaz halindeki moleküllerin çözülmesi sağlanır. [16]



Şekil 1. SC (üst nazal konka), MC (orta nazal konka), IC (alt nazal konka), CP (kribriform plaka), OB (olfaktör bulbus), Sph (sfenoid kemik) (Clerko ve ark., 45)

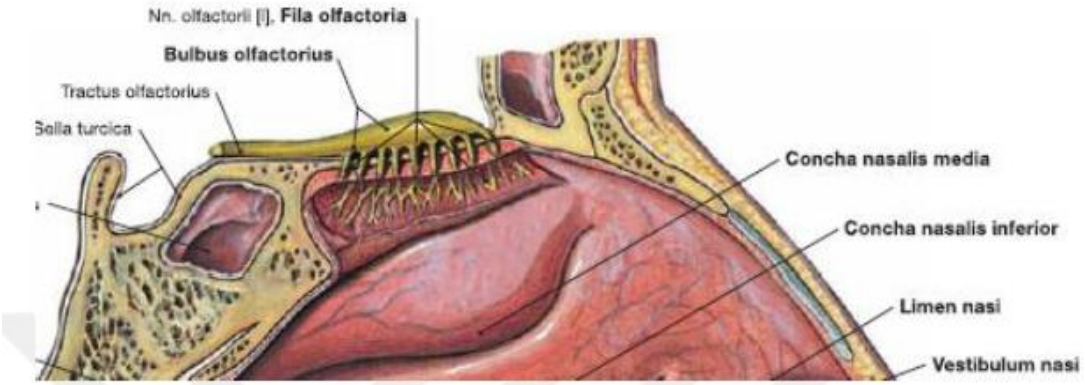
Yüzeyel nörosensöriyal epiteli içeren olfaktör mukozanın katmanları, nazal kaviteden itibaren sırasıyla, olfaktör duyu nöronlarının serbest siliyalarını örten mukus tabakası, destek hücrelerine ait mikrovilluslar, mukus bezlerine ait kanal açıklıkları, olfaktör epitel içerisindeki hücre gövdeleri ve bazal lamina yapılarından oluşmaktadır.Lamina propria ise; glandüler yapılara, olfaktör sinir liflerine, lenf ve kan damarlarına ve otonom sinir liflerine sahip bağ dokusu bileşenlerinden oluşmaktadır.[17]

Bipolar olfaktör duyu nöronlarının dendritleri, epitelin apikal yüzeyinden nazal kaviteye doğru uzanırken; aksonları, epitelin bazal kısmında yer alan lamina propria yönünde projekte olmaktadır. Dendritlerin terminal uçlarından, mukusla kaplı çok sayıda olfaktör silyum nazal kaviteye doğru uzanmakta olup, bu silyaların yüzeyinde transmembran koku reseptörleri yer almaktadır. Lamina propriayı geçtikten sonra, olfaktör sinir lifleri etmoid kemikte yer alan kribriform plaka aracılığıyla olfaktör bulbusa ulaşmakta ve buradan ön kranial fossaya giriş yapmaktadır.[18]



Şekil 2. Periferik olfaktör sistem: Nazal kavite, olfaktör sinirler, kribriform plaka, olfaktör bulbus, olfaktör traktus (Gaillard F., 48)

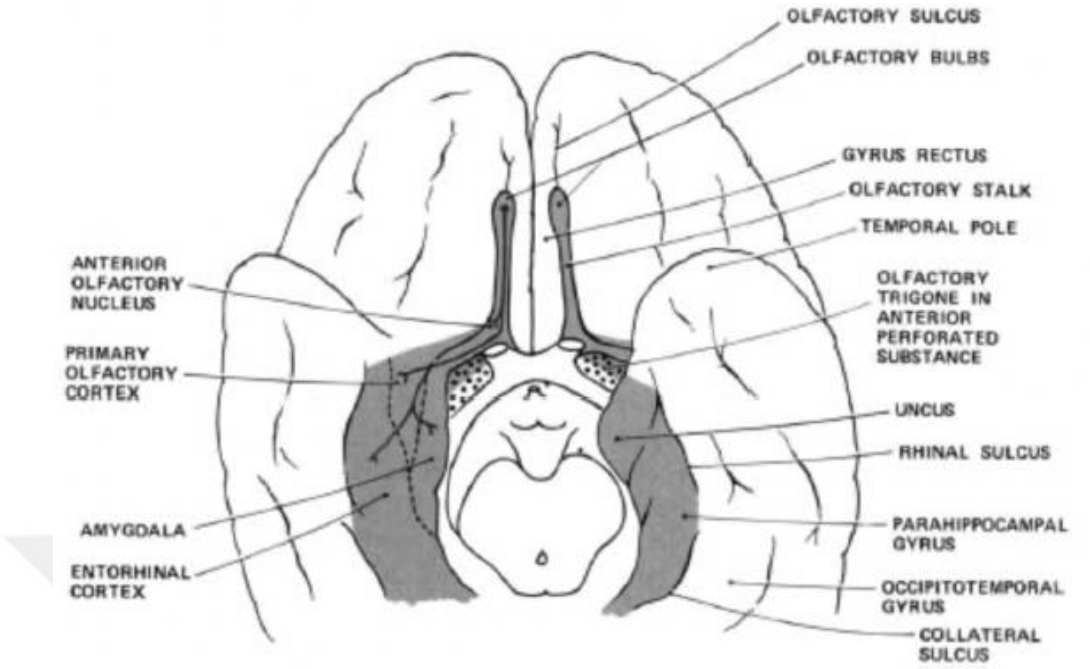
Olfaktör fossanın tabanında, etmoid kemiğe ait gözenekli ve ince bir yapıya sahip olan kribriform plaka yer almaktadır. Bu plaka üzerinde, olfaktör sinir liflerinin geçişine imkan sağlayan birçok sayıda foramen bulunmaktadır. Söz konusu foramenler aracılığıyla patojen mikroorganizmalar intrakraniyal boşluğa geçiş yapabilir; ayrıca bu anatomik bölgeye yönelik travmatik hasarlar, olfaktör sinir liflerinde hasarlanmaya yol açabilir. Yapılan çalışmalar, insanlarda kribriform plakada yer alan foraminaların miktarının yaşla birlikte azaldığını, yani olfaktör sinir liflerinin sayısındaki azalmaya bağlı kemikleşme eğiliminde olduğunu ortaya koymuştur. Kribriform plakanın intrakraniyal yüzeyini kaplayan dura mater, foraminalar boyunca uzanarak olfaktör epitelin bazal membranı ile anatomik bir süreklilik göstermektedir. Olfaktör sinir lifleri, kribriform plaka üzerindeki foraminalardan subaraknoid mesaye geçerek olfaktör bulbusa ulaşır. Bu şekilde merkezi olfaktör iletim yoluna dâhil olurlar. [18], [19]



Şekil 3. Olfaktör mukozanın yerleşimi (Sobotta atlas of human anatomy 15 th edition)

Olfaktör bulbustaki majör nöron tipleri mitral, granüler, tufted ve periglomerüler hücrelerdir. Mitral hücreler, bulbustaki dış ve iç pleksiform tabakalar arasında konumlanan ince bir bant boyunca uzanan hücrelerdir. Mitral hücreler, farklı koku moleküllerinin oranlarını algılayarak, koku bilgisini burundan beyine iletmektedir. Olfaktör bulbusta yaş ile birlikte mitral hücre sayısındaki değişim ile ilgili yapılan bir çalışmada mitral hücre sayısının yaşla birlikte azaldığı ve cinsiyete bağlı bir farklılık bulunmadığı belirtilmiştir. Mitral hücre sayısındaki azalmanın, koku alma fonksiyonunu etkileyebileceği gösterilmiştir.[19]

Temporal lobda unkusun yakınında konumlanan primer olfaktör korteks koku bilgisinin işlendiği korteksteki ana bölgedir. İnsular korteks, amigdala ve entorhinal korteks gibi diğer limbik sistem alanları da olfaktör bulbustan afferent uyarıları doğrudan alır. Talamus, orbitofrontal korteks, hipokampus, amigdala ve olfaktör bulbus; birçok ara bağlantıya primer olfaktör korteks içinde sahiptir. Bu nöroanatomik bağlantılar, olfaktör bulbusun iletilen koku fonksiyonu dışında hafıza, öğrenme ve duygulanım süreçlerinde de önemli bir rolü olduğunu göstermektedir.[20]

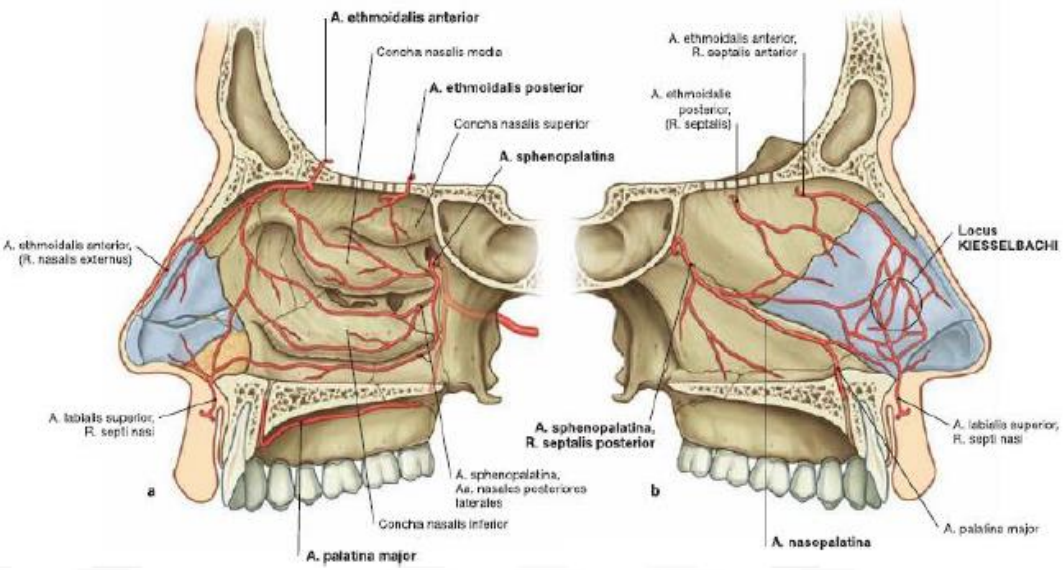


Şekil 4. Periferden santrale olfaktör yol (Gilman S. ve ark., 59)

2.1.2. Olfaktör Sistem Vaskülarizasyonu

Burun boşluğunun arka üst bölümünde yer alan olfaktör nöronlar ve olfaktör mukoza, sırasıyla internal ve eksternal karotid arterlerden kaynaklanan etmoidal arter dallarından ve sfenopalatin arterden vaskülarize olmaktadır. İnternal karotid arterin bir dalı olan oftalmik arterden ön ve arka etmoidal arter köken alırken, eksternal karotid arterin bir dalı olan maksiler arterden sfenopalatin arter köken alır. Ön ve arka etmoidal arterler ile birlikte sfenopalatin arter olfaktör mukozayı geniş anastomotik ağlar ile çevreleyerek kan dolaşımını sağlayan temel vasküler yapıları oluşturmaktadır. [20], [21]

Olfaktör sinirin vasküler beslenmesi intrakraniyal segmentte anterior serebral arterin dalı olan olfaktör arter aracılığıyla olmaktadır. Olfaktör arter optik sinir üzerinden olfaktör sulkusa ulaşıp olfaktör bulbusa dallar vererek vaskülarizyonunu sağlamaktadır.[21]



Şekil 5. Nazal kavite kanlanması (Sobotta atlas of human anatomy 15th edition)

2.1.3. Koku Bozuklukları

Koku bozukluğu, koku alma yetisinde azalma ve kokuları algılama biçimlerinde değişiklik olarak ortaya çıkmaktadır. Hiposmi, koku algılama yetisinin azalmasını ifade eder. Anosmi, kokuları tamamen algılayamama durumudur. Bazı olgularda, birey doğuştan koku alma duyusundan yoksun olabilir; bu duruma konjenital anosmi denir. Koku agnozisinde koku maddelerini birbirinden ayırt etmede sorun vardır. Genel olarak koku algısı veya ayırt etme sorunları, disosmi olarak adlandırılır. Parosmi, normal koku algısının bozulmasıyla oluşan bir durumdur; bu bozuklukta tanıdık bir koku normalden farklı algılanabilir ya da normalde hoş olan bir koku hoş olmayan bir şekilde algılanabilir. Fantosmi ise, çevrede gerçek bir koku uyarıcısı varolmaksızın bireyin koku algılaması durumudur.[22], [23]

Koku algısı, sadece çevredeki kokuların tanımlanmasıyla sınırlı olmayıp, bireyler arası sosyal etkileşimlerde de önemli bir rol oynamaktadır. Literatürde, hoş ya da nahoş kokuların varlığının kişilerin görsel uyaranlara (resimlere veya yüz fotoğraflarına) yönelik tepkilerini anlamlı biçimde etkilediği belirtilmiştir. Olfaktör duyunun kişi algısı üzerinde de birbirinden farklı etkileri bulunmakta; bu etkiler arasında bireyin çekicilik düzeyinin değerlendirilmesi, duygulanım özelliklerinin

yorumlanması gibi süreçler yer almaktadır. Kişinin kendine özgü vücut kokusu, yalnızca anlık fiziksel durumuna bağlı değil, eş zamanlı genel hastalık veya sağlık durumu, hormonal siklus döngüleri (örneğin ovulasyon), hatta bazı kişilik faktörleri gibi çok çeşitli kişisel durumlara ait kemosensörik bilgi sunabilmektedir. Bu bağlamda, koku bozuklukları sadece duyusal kayıplarla sınırlı kalmayıp, sosyokültürel biliş, duygusal değerlendirme ve kişilerarası etkileşimler üzerinde de dolaylı fakat etkili bir rol oynayabilir.[24]

Temporal lobun koku algısının oluşmasındaki yeri önemini korumaktadır. Spesifik epilepsi türlerinde olfaktör auraların varlığı tanımlanmıştır. Uyanık insanlarda fokal olarak olfaktör bulbusun, unkusun ve amigdalanın elektriksel uyarılması, genellikle hastalarda rahatsız edici, yanık kokusu gibi adlandırılan kokuların tariflenmesine yol açmıştır.[25], [26]

Lokal anatomik bölgelerin hasarına yönelik incelenen çalışmalar, koku algısında mediotemporal ve orbitofrontal lobların önemini ortaya çıkarmıştır. Özellikle dirençli epilepsi olgularında uygulanan anterior temporal lobektomi sonrasında, hastalarda tanıma, koku tespiti, isimlendirme ve eşleştirme süreçlerinde belirgin bozukluklar gözlenmiştir.[26], [27]

Koku alma duyusu, çeşitli içsel ve dışsal nedenlerden etkilenebilmektedir. Kronik anosmi ve hiposmi vakalarının önemli bir kısmı neredeyse üçte ikisi daha önce geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonları, nazal ve paranazal sinüs patolojileri ve kafa tramvalarına bağlı olarak olfaktör nöroepitelde oluşan yapısal hasarlarla ilintilidir. Olfaktör disfonksiyon gelişiminde rol alabilecek diğer faktörler arasında kişinin yaşı, cinsiyeti (kadınların genellikle erkeklere göre daha yüksek koku hassasiyetine sahip olduğu gösterilmiştir), tütün ürünleri kullanımı, nörodejeneratif süreçler, bazı cerrahi müdahaleler (örneğin septoplasti, rinoplasti, türbinektomi gibi), radyoterapi öyküsü, intranazal tümöral oluşumlar (örneğin papillom, hemanjiom, ameloblastom), intrakraniyal kitleler ve lezyonlar (örneğin olfaktör oluk menenjiomları, frontal lob gliomları, Foster Kennedy sendromu), psikiyatrik bozukluklar, epilepsi sendromları,toksik ajanlara maruz kalma, kronik böbrek yetmezliği, endokrin bozukluklar (özellikle hipotiroidi) gibi durumlar yer almaktadır.[28]

Yaşlanma ile beraber olfaktör sistemde meydana gelen işlevsel ve yapısal değişiklikler, koku duyusunda azalmaya sebep olabilmektedir. Günümüzde koku alma bozukluğunun, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların ilk klinik belirtilerinden biri olduğu saptanmıştır.[28], [29]

Şizofreni ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıklarda görsel ve işitsel bozuklukların yanısıra olfaktör sistem disfonksiyonu üzerine yapılan güncel çalışmalar bulunmaktadır. Genel olarak şizofreni hastalarında koku hassasiyetinde güvenilir bir değişim saptanmamakla birlikte, koku tanıma, ayırt etme ve tanımlama işlevlerinde belirgin bozulmalar raporlanmıştır. Depresyon hastalarında ise bu duyunun hazla ilişkili boyutlarındaki düşüş ön plandadır; fakat bazı koşullarda koku tanıma veya hassasiyeti yetisinde de farklılıklar gözlemlenmiştir.[11], [30]

Kalıcı hiposmi ve anosminin en sık sebeplerinden biri, viral üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Bu enfeksiyonlara bağlı ortaya çıkan koku bozuklukları, nazal inflamasyon temelli hastalıklarda görülen değişken ve geçici seyirden farklı olarak, stabil ve kalıcı bir klinik tablo sergileyebilir. Bazı hastalarda, bu disfonksiyon sadece olfaktör epitelle sınırlı olmayıp, virüslerin MSS'ne penetre olup olfaktör yolları etkilemesi sonucunda merkezi yapılara da zarar verebilir. Soğuk algınlığı, hepatit, flu-like sendromlar ve herpes simpleks ensefaliti gibi viral hastalıklar, olfaktör nöroepiteli direkt etkileyerek koku fonksiyonlarında farkedilir kayıplara neden olabilmektedir.[28], [31]

Bu nedenler dışında, genellikle kribriform plak üzerindeki duradan köken alan ve yavaş büyüyen olfaktör oluk menenjiomları, kafa ve yüz travması geçiren hastalarda farklı düzeylerde olfaktör disfonksiyon görülebilir.[32], [33]

2.1.4. Koku Değerlendirilmesi

Kimyasal duyu bozuklukları toplum genelinde yaygın olarak görülmektedir. Mevcut veriler, Amerika Birleşik Devletleri nüfusunun en az %1'inde koku duyusunun tamamen kaybolduğunu ve son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, toplumun en az %5'inde fonksiyonel anosmi düzeyinde değerlendirilebilecek anlamlı koku işlev bozukluklarının bulunduğunu ortaya koymaktadır.[34], [35]

Koku duyusuna işlevsel olarak bağımlı olan bazı meslek gruplarında (aşçılar, tesisatçılar, itfaiyeciler, parfüm uzmanları, şarap üreticileri) koku duyusunun kaybı ciddi mesleki sorunlara neden olabilir. Bu durumun bir başka göstergesi de, Amerika Birleşik Devletleri askeri başvuru kriterlerinde anosmik bireylerin orduya kabul edilmemesidir; bu uygulama ile savaş ortamında toksik ajanlara maruziyet riskini ve komplike makinelerin kullanımındaki güvenlik önlemlerini göstermektedir.[36]

Koku fonksiyonları için kullanılan testler, hastanın bildirdiği semptomların objektif olarak değerlendirilmesine, hekimin testler sonucunda koku algı farklılıklarını derecelendirmesine ve tedavi süresince oluşan klinik değişimlerin izleminde ortak bir değerlendirme oluşturmasına fırsat sağlamayı hedeflemektedir. Koku fonksiyonunun değerlendirilmesinde, kişinin belirli kokulara farkındalığı ve aşinalığı önemli bir faktördür; bununla birlikte bir kokunun doğru şekilde tanımlanabilmesi, kişinin o kokuyu daha önceden tecrübe etmiş olmasına bağlıdır.[37], [38]

Koku alma işlevinin ölçümsel olarak değerlendirilmesine yönelik güncel testler üç ana kategori altında sınıflandırılmaktadır: elektrofizyolojik, psikofizyolojik ve psikofiziksel testler. Elektrofizyolojik testler koku uyarılarının koku yollaklarında veya korteks düzeyinde oluşturduğu elektriksel aktivite değişimlerinin ölçülmesini esas alır. Bu amaçla olfaktör sinir yollarıyla ilişkili uyarılmış potansiyellerin kaydı ya da koku nöroepitel dokusuna yakın veya direkt üzerine yerleştirilen elektrotlar yoluyla elde edilen elektro-olfaktogramlar örnek olarak verilebilir. Psikofizyolojik testler genellikle otonom sinir sistemi aracılığıyla düzenlenen fizyolojik parametrelerde koku uyaranı sonrası ortaya çıkan değişikliklere dayanmaktadır. Bu testler kapsamında; kan basıncı, kalp atım hızı, solunum frekansı ve çeşitli inhalasyon indekslerinde koku uyarımı sonrası gözlenen değişiklikler değerlendirilmektedir. Psikofiziksel testler, kişiye belirli koku uyaranlarının sunulduğu ve bu uyaranlara ilişkin algısal tecrübelerinin belirli yönlerini (ayırt etme ya da tanımlama) bildirmesinin istendiği testlerdir. [36], [39]

Koku fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek, geçerliliği kanıtlanmış çeşitli eşik ve eşik üstü testler mevcuttur. Bu testlerin duyarlılığı, güveninirliliği ve özgüllüğü; testin süresi ve türü gibi sebeplerden etkilenmektedir. Kişisel değişkenler de koku alma yetisini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Bunlar

arasında cinsiyet, yaş, sağlık durumu, ilaç kullanımı ve özellikle ağır metaller gibi çevresel toksinlere maruziyet yer almaktadır. Klinikte yaygın olarak kullanılan koku eşiği testleri, genellikle basit yapıya sahip koku oluşturma sistemleri ve sıvı seyreltme serileri yoluyla gerçekleştirilir. Bu testlerde, koku maddesinin taşıyıcısı ya da seyrelticisi olarak su, mineral yağ, propilen glikol ve dietil ftalat gibi maddeler kullanılmaktadır. Eşik belirleme testlerinde, olası adaptasyon etkilerini en aza indirmek amacıyla uyaranlar genellikle düşük yoğunluktan yüksek yoğunluğa doğru artış gösteren sırayla sunulur. Eşik üstü testlerde ise kişiden uyaranlar arasındaki farklılıkları tanıması, hatırlaması, sınıflaması, ayırt etmesi ya da dikkatle belirli bir ölçüte göre derecelendirmesi istenir.[39]

2.1.4.1. Koku fonksiyonu değerlendirme testleri

Koku algısını değerlendirmeye yönelik çeşitli testler mevcuttur. İdeal bir testin, geniş örneklem gruplarında hem sağlıklı bireyler hem de hasta popülasyonlar üzerinde uygulanmış ve geçerlilik (validasyon) çalışmalarının tamamlanmış olması beklenir. Bu kapsamda, koku algısının objektif olarak ölçümüne dair çeşitli standartlaştırılmış test protokolleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında, CCCRC tarafından geliştirilen test, Avrupa'da yaygın olarak kullanılan "Sniffin' Sticks" test bataryasının 16 maddeyi içeren tanımlama alt testi (SS16) ve Pennsylvania Üniversitesi tarafından oluşturulan "Koku Tanımlama Testi" (UPSIT) başlıcalarıdır. UPSIT testinin kültürel farklılıkları göz önünde bulundurarak yeniden uyarlanmış ve daha kısa sürede uygulanabilen bir versiyonu ise "Kısa Koku Tanımlama Testi" olarak adlandırılmaktadır. Bu test, daha önce "Kültürlerarası Koku Tanımlama Testi" olarak bilinen versiyonun tekrardan düzenlenmiş halidir.[40]

UPSIT testi kullanılarak yapılan güncel bir çalışmada, koku tanıma testlerinde kullanılan uyaranlara yönelik kültürel aşinalığın test performansı üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Türk toplumuna özgü ve yaygın olarak bilinen kokular, katılımcıların yaklaşık %98'i tarafından doğru şekilde adlandırılırken; kök birası, meyve suyu, kış yeşili ve dereotu turşusu gibi Türkiye'de yaygın bilinmeyen bazı kokuların doğru tanımlanma oranı %12 gibi oldukça düşük seviyelerdedir. Mevcut durum, testin genel puan ortalamasını olumsuz yönde etkileyebileceği için, bireylerin yanlış

değerlendirilmesine ve potansiyel tanı hatalarına da yol açabilecek kayda değer bir sınırlılık olarak değerlendirilmektedir. Söz konusu bulgular, CCCRC koku testinde kullanılan kokuların Türk toplumu tarafından bilinirliği açısından uygun olup, koku fonksiyonunun değerlendirilmesinde daha elverişli olduğu sonucunu çıkarmaktadır.[41], [42], [43]

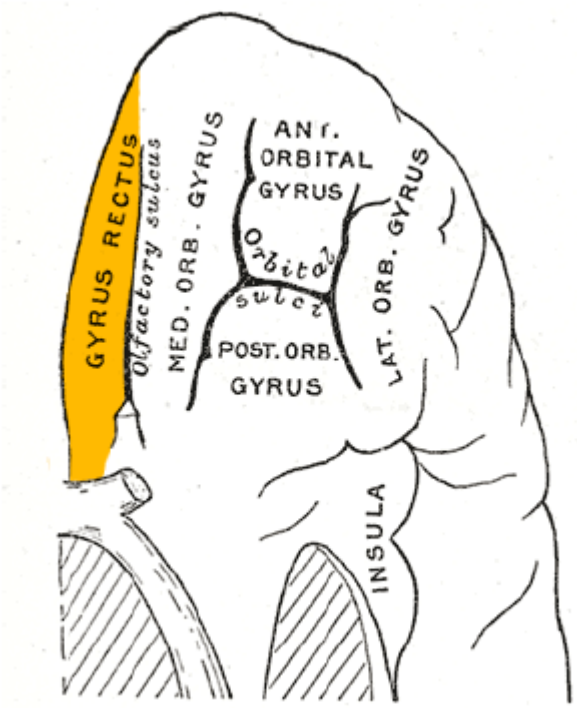
CCCRC testi, her bir burun deliği için iki bileşenden oluşmaktadır: bütanol eşiği testi ve koku tanıma testi. Bütanol eşiği testi, koku verici olarak düşük toksisiteye sahip, özgün, yüksek su çözünürlüğü olan ve nötr kokulu 1-bütil alkolün ardışık dilüsyonlarıyla uygulanmaktadır. Tanıma testi ise günlük yaşamımızda karşılaşılan tipik nesnelerin kokuları kullanılarak oluşturulur.[44]

CCCRC koku tanıma testinde, opak kavanozlar içinde karakteristik kokulara sahip yaygın olarak kullanılan ev eşyaları (örneğin kahve, fıstık ezmesi, bebek pudrası, sabun, naftalin, Vicks, çikolata ve tarçın) sunularak değerlendirilir. Vicks'in algılanabilirliği, trigeminal sinir fonksiyonunun sağlam olduğunun bir göstergesi olarak değerlendirildiği ve tüm katılımcılar tarafından tanınabildiği için nihai puanlamaya dahil edilmemektedir. Katılımcıların doğru tanımladığı kokular 0 ile 7 arasında puanlandırılıp her iki burun deliğinden elde edilen puanların ortalaması alınarak toplam tanı skoru oluşturulur. Bütanol eşiği testi ve koku tanıma testinden elde edilen ortalama değerlerin toplanmasıyla koku alma kapasitesini yansıtan bileşik bir puan hesaplanır. Bu test, bireylerin günlük yaşamlarında sık karşılaştıkları nesneler temel alınarak yapılandırılmıştır. CCCRC testinin belirli avantajları bulunmaktadır: testte kullanılan maddeler maliyeti düşük, erişimi kolay olup; testin oluşturulması basittir ve materyaller, değiştirilmeden birden çok kez kullanılabilecek yapıdadır.[43], [44]

2.1.4.2. Olfaktör Bulbus Volümetrik İncelemesi

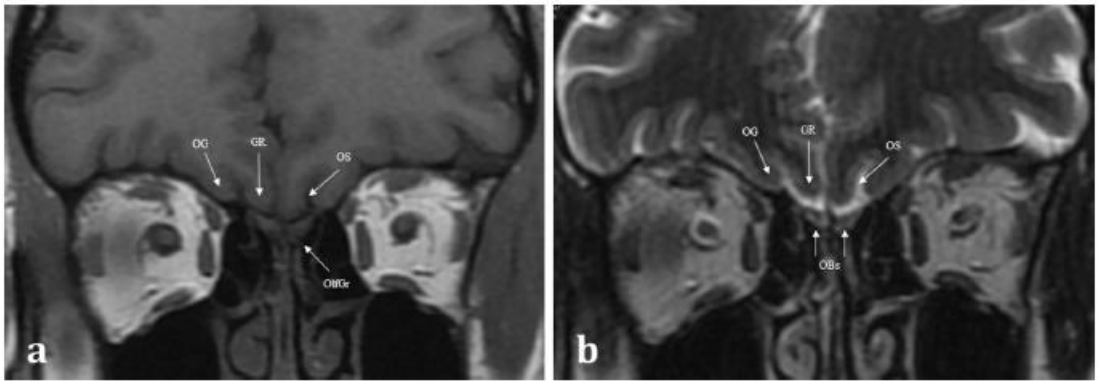
Olfaktör bulb (OB), olfaktör nöroepitelyumda yer alan olfaktör reseptör hücrelerinin duyusal afferentlerini alır ve olfaktör traktus ile sonlanır. Frontal lobun olfaktör sulkus bölgesiyle ile yakın ilişkidedir. Birçok çalışma, olfaktör bulb hacminin, manyetik rezonans görüntüleme ile ölçüldüğünde normal ve patolojik

durumlarda olfaktör fonksiyon ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Olfaktör bulb hacmi koku bozukluğunun derecesine bağlı olarak değişmektedir. Koku kaybı süresi arttıkça azaldığı ve parosmisi olan hastaların, parosmi bulunmayan hastalara göre olfaktör bulb hacimlerinin daha küçük olduğu gösterilmiştir.[45]



Şekil 6. Frontal lobda olfaktör sulkusun nöroanatomik lokalizasyonu (Sandane ve ark., 1984)

Tüm görüntülemeler, 1.5 Tesla MRG sistemi kullanılarak gerçekleştirilir. Sağ ve sol OB hacimleri, beyin MRG görüntüleri ve OB analizine yönelik standartlaştırılmış bir protokol kullanılarak belirlenir[46]Yapılan beyin görüntülemelerinde koronal kesitlerde olfaktör bulbus frontal lobların tabanında, kribriform plakanın tavanında görüntülenmektedir. Güvenilirlik açısından, sağ ve sol OB hacim ölçümleri, olfaktör test sonuçlarından haberi olmayan iki bağımsız gözlemci aracılığıyla olfaktör bulbların koronal kesitlerinin manuel segmentasyonu ile gerçekleştirilir.[47]



Resim 1:(T1W (a) ve T2WI (b) MRG'de koronal kesitte sağ ve sol olfaktör bulbuslar görülmektedir. OB: olfaktör bulbus, OlfGr: olfaktör fossa, OS: olfaktör sulkus, GR: gyrus rectus, OG: orbital gyrus. (Lee ve ark., 1985)

Nörodejeneratif hastalıkların dikkat çekici bir özelliği, beyin yapılarının tamamını eşit şekilde etkilememeleri ve bazı gruplarında olfaktör sistemin hastalığın seyri içerisinde tutulum göstermesidir. OBV ölçümleri nörodegeneratif hastalıkların doğasının ve klinik gidişatının aydınlatılmasında önemli bir yer sahiptir.Alzheimer hastalığı, Frontotemporal demans, Migren, Parkinson hastalığı, Multiple Skleroz gibi farklı nörolojik hastalıklarda yapılan çalışmalarda, OBV ölçümlerinde hasta gruplarında olfaktör bulbus volümünde azalma bildirilmiştir.[48], [49], [50], [51]

2.2.Esansiyel Tremor

Esansiyel tremor, sıklıkla üst ekstremiteleri, daha nadiren baş, ses, gövde, çene ve alt ekstremiteleri etkileyen; bilateral postüral ve/veya kinetik tremor ile seyreden, 4–12 Hz frekans aralığında yaygın görülen bir hareket bozukluğudur.[52], [53]

2.2.1. Epidemiyoloji

Esansiyel tremorun başlangıç yaşı bimodal dağılım göstermektredir. Bu dağılımın ilk zirvesi ikinci dekatta, diğeri ise altıncı dekatta gözlenmektedir.[54]

Birçok çalışmada esansiyel tremorun her iki cinsiyette benzer sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir. [55], [56], [57], [58], [59] Zamanla çalışma sayılarının artmasıyla birlikte cinsiyete bağlı farklılıklarda ortaya çıkmıştır.[60], [61], [62], [63]

ET prevelans oranları çalışmalara göre değişkenlik göstermektedir bu da prevalansın kesin olarak belirlenmesini zorlaştırmaktadır.

2004 yılında Türkiye'nin Mersin ilinde tüm katılımcıların nörologlar tarafından muayene edildiği saha çalışmasında ET prevalansı 40 yaş ve üstü bireylerde %4.0 olarak saptanmıştır.[64]Finlandiya'da 4o yaş üzeri kırsal nüfusu kapsayan benzer bir çalışmada aynı yaş gurubunda prevalans % 5.55 olarak saptanmıştır.[65]

İstanbul ili Maltepe ilçesinde yapılan ve 18-60 yaş arası 24.769 bireyi kapsayan bir araştırmada ET prevelansı 100.000 kişide 226,454 olarak belirtilmiştir[66]

Rochester, Minnesota'da yaşayan kişilere ait orijinal 45 yıllık tıbbi kayıtlar kullanılarak gerçekleştirilen retrospektif ET çalışmasında 15 yıllık döneme ait yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş insidans oranı, ABD beyaz nüfusu için 100.000 kişide 23,7 olarak hesaplanmıştır.[67]

İspanya 'da Benito ve arkadaşları aracılığıyla yürütülen toplum temelli prospektif bir çalışmada, 65 yaş ve üzeri popülasyonda yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş yıllık ET insidansı 100.000 kişi-yılda 616 olarak bildirilmiştir. Saptanan yeni vakaların %77,1'inin öncesinde herhangi bir tanı almadığı tespit edilmiştir. Bu bulgular ET'nin gerçek insidansının, klinik başvurulara dayalı tahminlerin oldukça üzerinde olabileceğini doğrulamaktadır.[68]

2.2.2. Tarihçe

Tremora dair en eski yazılı metinler Mısır, Hindistan, İsrail ve Yunan uygarlıklarında yer almıştır. Kinetik ve istirahat tremoru olan hastaların hekimlerin yazılarında yer alması ilk kez M.S. 130–200 yılları arasında yaşamış olan Bergamalı Galen aracılığıyladır. Kinetik tremor ile istirahat tremorunun birbirinden farkının anlaşılması ise sırasıyla Sylvius de la Boe (1680), Van Swieten (1745) ve Sauvages (1768)'ın katkılarıyla olmuştur.[69]ET ile ilgili ilk yayınlar sırasıyla 1836'da Most, 1886'da Sinkler, 1887'de Charles Dana ve 1949'da Critchley'e aittir.[70]

1817 de ünlü İngiliz hekim James Parkinson, kendi ismiyle anılan hastalıkta görülen istirahat tremoru dâhil esansiyel tremoru diğer tremor çeşitlerinden ayırt eden ilk kişi olmuştur.[71], [72]

1887'de Charles Dana ET'un klinik özelliklerini (üst ekstremite başlangıç, baş ve boynu etkilemesi gibi) ve ailesel özelliklerini tanımlamıştır. [71]

Esansiyel tremorda çoğunlukla postüral tremor görülmekle birlikte; intansiyonel ve istirahat tremoru bileşenlerinin de var olabileceğini sırasıyla Critchley (1949, 1972), Davis ve Kunkle (1951), Marshall (1962) ve Findley (1987) tarafından tanımlanmıştır. [70]

2.2.3.Risk Faktörleri

Yaş, ET için başlıca risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Yapılan araştırmalar, yaş ilerledikçe ET'nin prevalans ve insidansının anlamlı biçimde arttığını göstermektedir.[64], [67], [68], [73]

Ailede ET öyküsünün bulunması hastalık için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir. ET tanısı almış bireylerin birinci derece akrabalarının, genel popülasyona oranla hastalığı geliştirme riski beş kat daha fazladır.[74], [75]

İki toplum temelli çalışmada, beyaz ırkta esansiyel tremor prevalansının Afrikalı-Amerikalı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. [76], [77]

2.2.4. Genetik

ET'nin nedeni tam olarak aydınlatılamamış olsa da genetik faktörlerin katkısının önemli olduğu düşünülmektedir. Bugüne kadar, ET'li hastalar ve ailelerinde üç gen lokusu (3q13 üzerindeki ETM1, 2p24.1 üzerindeki ETM2 ve 6p23 lokusu) tanımlanmıştır. Buna ek olarak, 3q13 üzerinde yer alan dopamin D3 reseptör genindeki Ser9Gly varyantının da risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür. [78]

Benzer bir biçimde, 15q24.3 kromozomunda yer alan LINGO1 geninde mutasyon varlığında, ailesinde ET öyküsü bulunan kişilerde hastalık riskinin artığı saptanmıştır.[79]

Herediter esansiyel tremorun, otozomal dominant mutasyon sonucu oluştuğuna inanılmaktadır (Critchley, 1949; Davis ve Kunkle, 1951; Larsson ve Sjogren, 1960). Ancak, bu mutasyonun penetrans derecesi ile ilgili ortak fikir birliğine varılamamıştır.

Larsson ve Sjogren (1960) ile Rautakorpi (1978) çalışmalarında ET'un"70 yaşına kadar ya da kısa bir süre sonrasında" ortaya çıktığını öne sürmüşlerdir. Diğer yandan bazı araştırmacılar penetransın tam olmadığını belirtmişlerdir (Marshall, 1962; Critchley, 1972; Findley, 1984).[55]

Genetik ve çevresel faktörlerin esansiyel tremor gelişimindeki etkisinin araştırıldığı bir ikiz çalışmasında monozigotik ikizlerdeki eş hastalık oranı, dizigotik ikizlere göre nerdeyse iki kat daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgular, esansiyel tremorun etiyolojisinde genetik faktörlerin önemini desteklemektedir. Fakat, monozigotik ikizlerde eş hastalık oranının %100 olmadığının saptanması, çevresel faktörlerin de hastalık gelişim mekanizmalarında etkili olabileceğini ortaya koymaktadır.[80]

2.2.5. Çevresel Faktörler

Esansiyel Tremor tamamıyla genetik bir hastalık değildir. Sporadik ET varlığı çoğu klinisyen tarafından tanınmakta olup birçok çalışmada ET olgularının çoğunluğunda (%50'den fazlasında) aile bireylerinin etkilenmesi bildirilmemiştir. Ayrıca aile içindeki tremor şiddet farklılıkları ve başlangıç yaşı farklılığı çevresel faktörlerin ET etiyolojisindeki önemini düşündürmektedir.[81], [82]

Yapılan iki çalışma ET etiyolojisinde yer alan çevresel faktörlerden (toksin ajanlar) özellikle β-karbolin alkaloidleri ve kurşunu ilişkili saptamıştır. Harman ve harmin benzeri bileşenleri içeren β-karbolin alkaloidleri, ekzojen ve endojen kaynaklara sahip yüksek derecede tremorojenik özellikte maddelerdir. Gıda ürünlerinde doğal olarak bulunan β-karbolin alkaloidleri özellikle etlerin uzun süre ve yüksek derecede pişirilmesiyle oluşmaktadır. Toksik ajanların kanda araştırıldığı 2 farklı çalışmada kurşun, harman ve harmin düzeylerinin ET hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. [83], [84], [85]

2.2.6. Patofizyoloji

ET'nin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan hayvan deneyleri, nöroradyolojik ve genetik temelli çalışmalar hastalığın nörodejeneratif bir

süreç olabileceğini ileri sürmektedir fakat patofizyolojisinin netleştirilebilmesi için daha büyük örneklem gruplarıyla daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. [83]

Yapılan görüntüleme sonuçları dentat nükleus, inferior olivar nükleus ve nükleus ruber arasında konumlanan Guillain-Mollaret üçgenindeki fonksiyonel ya da yapısal bozukluğu göstermektedir. Bu bulgular tremorun inferior olivar nükleus üzerinden başladığını ve olivoserebellar ağ üzerindeki intrinsik osilasyonlar aracılılığıyla yayıldığına işaret etmektedir.[86]

MR spektroskopi çalışmalarında, ET hastalarında bilateral serebellumda N-asetil-L aspartat/kreatinin oranının kontrol grubuyla karşılaştırıldığında düşük olduğu saptanmıştır. Nöronal hasar veya hücresel ölüm durumlarında azalan Nasetilaspartat/total kreatin oranının nöronal bütünlüğün bozulduğunu gösteren bir biyokimyasal belirteç olduğu bilinmektedir.[87]

ET'li 33 olguyu içeren postmortem çalışmada hastalara ait beyinlerde ya beyin sapında Lewy cisimcikleri ya da serebellar düzeyde patolojik değişiklikler tespit edilmiştir. Hastaların %75,8'inde serebellar dejeneratif değişikliklerin eşlik ettiği tip gözlenirken, %24,2'sinde lokus seruleus düzeyinde Lewy cisimciklerinin bulunduğu ve serebellar yapının görece korunduğu bir tip saptanmıştır.[88]

Serebellar degeneratif değişikliklerin eşlik ettiği tipte, Purkinje hücrelerinde orta düzeyde kaybın yanı sıra Bergman glial hücreleri ve torpedo hücrelerinde artış saptanmaktadır. Bergman astrositleri nöronal hasara karşı gelişen non-spesifik bir yanıt olarak ortaya çıkmaktadır. Purkinje hücre aksonunun proksimal segmentinin fusiform şişmesine Torpedo hücreleri denir. Torpedolar yapısal organizasyonu bozulmuş çok sayıda nörofilament içermektedir. Yapılan bir çalışmada ET hasta grubunun beyinlerindeki Torpedo hücre sayısı ile yaşla uyumlu kontrol grubu beyinlerinde ki sayısı kıyaslandığında ET hasta grubunda yaklaşık yedi kat fazla saptanmıştır.[88], [89], [90]

Locus seruleus merkezi sinir sisteminde nörepinefrin kaynağıdır. Locus seruleusun efferent projeksiyonları doğrudan purkinje hücrelerine yönelir. Purkinje hücrelerinin inhibitör işlevini sürdürmesi için nöradrenerjik locus seruleus-serebellar bağlantıların kritik öneme sahip olduğu düşünülmektedir.[91]Locus seruleus stimülasyonu, tırmanıcı lif sistemi yoluyla Purkinje hücrelerinin afferent girdilere

verdiği cevapları potansiyalize eder.[92]

Locus seruleus'ta meydana gelen bir lezyon, locus seruleus'tan inhibitör Purkinje hücrelerine iletilen stimülatör outputta azalmaya neden olur bunun sonucunda, Purkinje hücreleri aracılığıyla salınan inhibitör nörotransmitter GABA düzeylerinde düşüş saptanır[88]Bu nedenle, ET tedavisinde kullanılan birçok ilacın major hedefi merkezi sinir sistemindeki GABAerjik aktiviteyi artırmak ve durumu iyileştirmektir.[93]

Elde edilen veriler ET etiyolojisinde GABAerjik mekanizmaların rolü olabileceğini ortaya koymaktadır. Bir çalışmada BOS GABA düzeylerinin diğer bazı aminoasitlerle birlikte (glisin ve serin gibi) kontrol grubu ile kıyaslandığında ET hastalarında düşük olduğunu saptanmıştır.[94]

Ayrıca ET kortekstеki GABA(A) reseptörlerine bağlanarak inhibitör nörotransmisyon yapan alkol, benzodiazepinler ve barbitüratlar gibi maddelerle belirgin biçimde suprese olmaktadır. Yapı itibariyle GABA'ya benzer bir ilaç olan gabapentin de ET semptomlarını bazı hastalarda baskılayabilme özeliğine sahiptir.[95], [96]

2.2.6. Klinik

ET, sık görülen nörolojik hastalıklar arasında yer alır. Geleneksel görüş, ET'nin tek bir semptomla seyreden ve önemli bir sonucu olmayan bir bozukluk olduğu yönündeydi. Ancak bu görüş günümüzde yerini ET'nin ilerleyici bir hastalık olduğu ve tek bir hastalık varlığı yerine, birbiriyle ilişkili farklı semptomlar bütünü olan heterojen bir hastalık olduğu görüşüne bırakmıştır.[83]

Temel klinik bulgusu; 4-12 Hz frekansında postüral ve/veya kinetik tremordur. Tremor frekansı yaş ile azalırken, amplitüdü artar.[97]

Kinetik tremor, yemek yeme, sıvıları dökme, yazı yazma gibi birçok istemli hareket sırasında açığa çıkmaktadır. ET'nin şiddetli olduğu olgularda ise, hastalardan kollarını vücut önünde uzatarak tutmaları istendiğinde belirginleşen postüral tremor da ortaya çıkmaktadır.[98]

Klinik muayene bulgularına göre, tremorun en sık etkilediği bölge üst

ekstremiteler (%97) olarak belirlenmiş; bunu ses (%62), baş veya boyun (%48), alt ekstremiteler (%9), çene (%9) ve gövde (%4) izlemiştir.[52]

ET'un bir diğer karakteristik özelliği, zaman içinde kolların ardından başa doğru görülen somatotopik tremor yayılımıdır. Baş tremoru genellikle kol tremorunun başlangıcından birkaç yıl sonra ortaya çıkar ve tremorun baştan kollara doğru yayılması ise oldukça nadir bir durumdur.[83]

ET hastalarının %50'sinde tandem yürüyüş bozukluğu saptanmıştır. Tandem yürüyüş bozukluğu, ileri yaşta olan ET hastalarında ve hastalık süresi 5 yılın üzerinde olan kişilerde daha sık gözlenmiştir.[99]

Tremor, alkol alımı sonrası hastaların yaklaşık %50 'inde aralıklı olarak kaybolur, bu da tanı için önemli bir ipucudur. [55]

ET zamanla yazı yazma, yemek yeme, kişisel bakım ve araç kullanma gibi temel günlük yaşam aktivitelerinde ciddi işlevsel kayba neden olabilmektedir. Hastalığın ilerleyen evrelerinde kişiler kendi beslenme, giyinme gereksinimleri gibi günlük yaşam aktivitelerini karşılayamaz duruma gelebilmektedir. .Klinik izlemdeki hastaların %15–25'inin erken emekli olduğu, %60'ının ise kontrol altına alınamayan tremor sebebiyle iş başvurusu yapmaktan veya terfi talebinde bulunmaktan kaçındığı saptanmıştır.[55], [83]

Yapılan çalışmalarda ET hastalarında prefrontal ve frontal korteks fonksiyonlardan özellikle yakın bellek, sözel akıcılık, isimlendirme, çalışma belleği ve zihinsel set değiştirme alanlarında bilişsel bozukluklar oluşabildiği bildirilmiştir. Bilişsel etkilenmeler hafif düzeyden ağır düzeye kadar geniş bir yelpazede dağılım göstermiştir En belirgin bozukluklar sözel akıcılık ve zihinsel set değiştirmede izlenmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında birçok hastada kognitif yetersizlik ve depresyon günlük yaşam aktivitelerinde bozulmaya neden olma düzeyinde saptanmıştır. Bununla birlikte ET hastalarında, yürütücü işlev ve duygudurum düzenlemesine dair bozulmalarla uyumlu kişilik değişimleri saptanmıştır. Bu değişikliklerin sebebi olarak sosyal etkileşimlerde belirgin azalma ya da duygulanımın azalmasıyla birlikte görülen inhibisyon durumu şeklinde görülmüştür. [83], [100]

Yapılan bir çalışmada ET hastalarında sağlıklı kontrollere göre sensörinöral işitme azlığı sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür. Bu çalışmada işitme azlığı ve

tremor şiddeti arasında da korelasyon saptanmıştır. ET'de işitme kaybının olası nedeni net anlaşılamamakla birlikte patofizyolojik mekanizmalarına dair daha fazla genetik, fizyolojik ve odyometrik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.[101]

2.2.7. Tanı

ET tanısı hala günümüzde nörolojik muayene öyküsü ve klinik muayene bulgularına dayalı olarak konulmaktadır; özgün bir biyobelirteç veya tanı testi bulunmamaktadır. Bu sebeple, ET için farklı klinik tanı kriterleri önerilmektedir. Bunlar içinde en sık kullanılan Hareket Bozuklukları Derneği (Movement Disorder Society, MDS) tarafından geliştirilen tanı kriterleri en yaygın biçimde kullanılan ve en fazla kabul görendir.[102], [103]

ET'de Hareket Bozukluğu Topluluğu Konsensus Kriterleri:

Dâhil edilme kriterleri:

1. Bilateral, eller ve önkolu içeren, inatçı ve gözle görülebilen kinetik tremor, eşlik eden/ etmeyen postural tremor

2. Tremorun 5 yıldan daha uzun süredir olması şeklindedir.

Dışlama kriterleri:

1. Anormal nörolojik bulgular (Froment's bulgusu hariç)

2. Nedeni bilinen artmış fizyolojik tremor

3. Eş zamanlı veya kısa süre önce tremorojenik ilaçlara maruz kalma veya bırakılma dönemi

4. Tremor başlangıcından 3 ay önce doğrudan ya da dolaylı sinir sistemi travması öyküsü

5. Psikolojik kökenli klinik veya özgeçmiş öyküsü

6. Ani başlangıç veya basamaklı kötüleşmenin varlığı

Bununla birlikte, epidemiyolojik çalışmalarda sıklıkla kullanılan artmış fizyolojik tremor ve ET arasındaki ayrımın kritik öneme sahip olduğu durumlarda, Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor (WHIGET) tanı

kriterlerinin kullanımı faydalıdır. [103]

Esansiyel tremor derecelendirmesi için başlıca kullanılan ölçekler The Essential Tremor Rating Assessment Scale (TETRAS) ve Fahn-Tolosa-Marín (FTM) tremor derecelendirme ölçeğidir.

TETRAS, klinik araştırmalarda ET'nin klinik değerlendirmesi ve tedavi takibi için tasarlanmıştır. TETRAS ortalama 10 dakika gibi bir sürede ET'nin kapsamlı ve doğru ölçümünü sağlamak için tasarlanmış olup yalnızca kağıt ile kalem gerektirir. TETRAS günlük yaşam aktiviteleri (ADL) bölümü ile performans bölümü olarak 2 bölümden oluşmaktadır. TETRAS'ın ADL bölümü, her biri 0, 1, 2, 3 veya 4 olarak derecelendirilen 12 maddeden oluşur ve maksimum toplam puan 48'dir. Bazı maddelerini ele alırsak madde 1 konuşmayı; madde 10 mesleki bozukluğu ve madde 12 sosyal etkiyi değerlendirir. Diğer 9 madde ise, öncelikli olarak üst ekstremite titremesinden etkilenen aktiviteleri ele alır. TETRAS'ın performans bölümü ise 9 maddeden oluşmakta olup, 0-4 arasında derecelendirilmekte ve maksimum toplam 64 puandan oluşmaktadır. Performans bölümünde bazı maddeleri ele alırsak madde 1 (baş titremesi), 2 (yüz titremesi), 3 (ses titremesi), 5 (alt ekstremite titremesi), 7 (el yazısı) ve 9 (ayakta durma) olup maksimum puanı 4'tür. FTM ile TETRAS'ın karşılaştırıldığı araştırmalar mevcut olup TETRAS titremenin dönüştürücü ölçümleri ile FTM tremor derecelendirme ölçeğiyle güçlü ilişki içerisindedir. FTM tremor derecelendirme ölçeğinde, 4 cm'den büyük üst ekstremite tremoru maksimum 4 dereceye karşılık gelirken, TETRAS da 4. derece tremor 20 cm'den büyük genliğe karşılık gelir. Bu nedenle şiddetli esansiyel tremorun değerlendirilmesinde TETRAS daha uygundur. Her ikisinin de titreme bozukluğunu ölçen alt ölçekleri (günlük yaşam aktiviteleri ölçeklerine benzer) ve nesnel bir değerlendirme ölçümleri vardır. Her ikisi de güvenilir ve geçerli olup tremor derecelendirmesinde önerilmektedir. [104]

2.2.8. Ayırıcı Tanı

Olası ET tanısı konulabilecek hastalara yönelik yaklaşımda hasta öyküsünün ayrıntılı alınması, nörolojik muayene ve bazı laboratuvar testleri önem taşımaktadır. Hasta öyküsü alımı sırasında, tremorun başlangıç yaşı, tremor lokalizasyonu, yayılımı, aile öyküsüne dair bilgiler sorgulanmalıdır. Sigara, kafein ve çeşitli ilaçlar (prednizon,

lityum, sodyum valproat, beta adrenerjik agonistler) fizyolojik tremorun şiddetini arttırabilir ve ET ile karışabilir. Bu sebeple hastanın mevcut tüm kullanıldığı ilaçlar, kafein alımı, alkol ve sigara alışkanlığının sorgulanması da önem taşımaktadır. [105]

Laboratuar incelemelerinde tiroid fonksiyon testlerine bakılması önemlidir.ET şüphesi bulunan hastalarda hipertiroidi bulgu ve semptomları mevcut ise tiroid fonksiyon tesleri dikkatle değerlendirilmelidir. Aksiyon tremoru olan kırk yaşın altındaki hastalarda Wilson Hastalığı ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Ayırıcı tanı açısından serum seruloplazmin düzeyi değerlendirilmelidir.[105], [106]

2.2.9. Tedavi

ET tedavisi, farmakolojik ve cerrahi olmak üzere ikiye ayrılır. Farmakolojik tedaviler günlük yaşam aktivitelerinde bozulma veya sosyal açıdan rahatsızlık oluşturabilen tremorun neden olduğu durumları azaltmak amacıyla kullanılabilir. Cerrahi tedavi ise, farmakolojik tedavilere dirençli ve hayat kalitesini etkileyen şiddetli tremoru olan hastalarda düşünülebilir.

Güncel olarak kullanılan birçok ilaç, hastalığın mekanizmlarına yönelik rasyonel bir yaklaşımdan çok raslantısal keşiflerle kullanıma girmiştir. ET'nin mekanizmasında etkili olan nörotransmitterler net bir şekilde belirlenememiş olup GABAerjik ve katekolaminerjik sistemlerin etkili olabileceği ön planda düşünülmektedir. Son olarak medikal tedaviye cevap veren hastaların birçoğunda bile yanıt sınırlı olmakta, tremorun tamamen sonlaması nadiren gözlenmektedir.[83]

2.2.9.1. Farmakolojik tedavi: ET hastalarınınn yaklaşık %50'sinde etkili olmakta, sık görülen yan etkilerle birlikte nadiren hastada asemptomatik klinik gözlenmektedir. Günümüzde medikal tedavi başlanırken öncelikli olarak tercih edilen birinci basamak medikal ajanlar propranolol ve primidondur.

2.2.9.1.1. Antihipertansif ilaçlar: Propranolol, non-selektif beta-adrenerjik blokerdir. ET tedavisinde kullanılan FDA onayı almış tek medikal tedavidir. Günlük 120 mg veya üzeri dozlarda uygulanan propranolol, plaseboya oranla tremor şiddetinde anlamlı ölçüde bir azalma sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda propranolol

için en uygun doz aralığı 240 ila 320 mg/gün olarak saptanmıştır. Propranololun göreceli kontrendikasyonları içerisinde astım, diyabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği ve atriyoventriküler blok yer almaktadır. Beta-blokajına bağlı olarak ortaya çıkabilen yan etkiler: yorgunluk, bulantı, kilo alımı, döküntü, ishal, impotans ve depresyon gibi mental duygu durum değişimlerini içermektedir.[83], [107], [108]

Metoprolol, timolol gibi diğer bazı beta-adrenerjik bloker ilaçlar tremor şiddetinde azalma sağlayabilmektedir; fakat bu ilaçlar etkinlik açısından propranolol ile kıyaslandığında üstünlük göstermemektedir. Diğer yandan, atenolol ve pindolol'ün tremor üzerine hiç etkisinin olmadığı ya da sınırlı düzeyde etkinliği olduğu gösterilmiştir.[108], [109], [110], [111]

2.2.9.1.2.Antiepileptik ilaçlar: Pirimidon birinci basamak tedavide kullanılan ET'de etkin önemli bir ilaçtır. Tremor değerlendirme ölçekleri ve akselerometre ile yapılan çalışmalar pirimidon kullanımıyla tremor şiddetinde yaklaşık %50 azalma olduğunu saptanmıştır.[108], [112], [113]

Primidon tedavisine yatmadan önce 12.5 ya da 25 mg (50 mg'lık tabletin dörtte biri ya da yarısı) dozunda başlanması ve bir hafta sonra 50 mg'a çıkarılması önerilir. Eğer tremor baskılanması yetersiz ise, doz haftalık 50 mg artışlarla günde 250 mg'a kadar yükseltilebilir. Bu doz yatmadan önce tek seferde veya gün içine bölünerek alınabilir.[108]

Primidon tedavisi yan etkileri arasında baş dönmesi, ataksi, bulantı, kusma, dengesizlik, somnolans, konfüzyon, genel halsizlik, sersemlik, akut toksik reaksiyonlar ve grip benzeri semptomlar yer almaktadır.[114], [115]

Gabapentin antikonvülsan bir ajandır. Üç klinik çalışmanın ikisinde, 1200 ila 3600 mg/gün doz aralığında kullanılan gabapentin, plasebo ile kıyaslandığında tremorda kayda değer azalma sağlamıştır; bu çalışmalardan birinde ise etkinliği propranolol ile benzer düzeyde saptanmıştır.[116], [117], [118]

Topiramat antikonvülzan bir ajan olup nörostabilize edici etkilerine katkıda bulunabilecek çoklu etki mekanizmalarına sahiptir. GABA reseptörlerine etkisi ile ET'de tremoru etkin bir biçimde azalttığı düşünülmektedir. Yapılan randomize çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmada orta ila şiddetli esansiyel tremor tedavisinde

etkili olduğu saptanmıştır fakat yan etkiler (parestezi, bulantı, konsantrasyon güçlüğü,somnolans) plaseboyaya oranla daha sık izlenmiştir.[119], [120]

2.2.9.1.3.Antipsikotikler: Klozapinin yapılan iki kontrollü çalışmada tremoru %45-50 oranında azalttığı saptanmıştır ancak %1 oranında agranulositoz riski olduğu için dirençli hastalarda cerrahi tedavi öncesi seçenek olarak kullanılabilir.[121], [122]

2.2.9.1.4.Benzodiazepinler: ET tedavisinde klonazepam, alprazolam gibi GABA agonisti anksiyolitik ilaçlar özellikle tremoru anksiyete nedeniyle kötüleşen hastalarda etkin olarak kullanılabilmektedir. Alprazolam kontrollü klinik çalışmalarda ET üzerinde tremorda anlamlı azalma sağlamış olmakla birlikte yan etkileri arasında uyku hali veya sedasyon mevcuttur.[123], [124] Benzodiazepinlerin kullanımında dikkat edilmesi gereken önemli bir husus ise bağımlılık gelişme riskidir.[123], [125]

2.2.9.2. Diğer seçenekler

2.2.9.2.1.Botulinum toksini: Botulinum toksin tip A'nın baş ve ses tremoru üzerinde etkin olduğu saptanmıştır ve oral tedavinin yetersiz olduğu durumlarda kullanılabilmektedir. Botulinum toksini tip A ile yapılan iki çift kör, plasebo kontrollü çalışmada tremor derecesinde kayda değer bir azalma gözlenmiş olmasına rağmen, yan etki profili olarak orta derecede el ve parmak kas zayıflığı saptanması sebebiyle fonksiyonel açıdan önemli sayılabilecek bir gelişme gözlenmemiştir.[108], [126], [127]

2.2.9.2.2. Etanol: Alkol alımı ET hastalarının birçoğunda tremorda geçici ancak belirgin bir azalma sağlamaktadır. Alkolün etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda ET hastalarının patolojik düzeyde alkol kullanım riskinin kontrol grubu ile kıyaslandığında benzer düzeyde olduğu saptanmıştır. Bu nedenle alkolün sık ve düzenli kullanımı önerilmemektedir.[114], [128]

2.2.9.3. Cerrahi tedavi: Medikal tedavi ile yeterince tremoru baskılanamayan ve yeti yitimine sebep olan hastalarda cerrahi tedavi alternatif olarak değelendirilebilir.

Tremoru azaltma amacıyla iki cerrahi yaklaşım bulunmaktadır. Bunlar, talamusun ventral intermadiyer çekirdeğine derin beyin stimülasyonu ve bu çekirdeğin karşı tarafta cerrahi olarak lezyonlanması (talamotomi) metodlarını içermektedir. Her iki metod da tremorun azaltılmasında eşit düzeyde etkili bulunmuştur. Fakat, talamik stimülasyon, bireysel işlevsellik değerlendirmelerinde daha yüksek oranda iyileşme imkanı sağlamış ve dizartri, kognitif bozulma ile yürüme veya denge bozuklukları gibi advers reaksiyonların daha az deneyimlenmesiyle ilişkilendirilmiştir. Talamik stimülasyon, görece daha az yan etki profiline sahip olması ve hastalığın takip sürecinde stimülasyon parametrelerinin ayarlanabilmesi sebebiyle daha çok tercih edilen cerrahi tedavi yöntemi olarak kabul görmektedir. [113], [123], [129]

Son yıllarda nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik birçok hastalıkta koku fonksiyon bozuklukları bildirildiği gibi; ET'de koku fonksiyonlarında bozulmaya ait kanıtlar artmaktadır. ET hastalarında koku fonksiyonlarının ve olfaktor bulbusun volümetrik ölçümlerinin yapıldığı sınırlı sayıda çalışmada, ET hastalarında koku fonksiyonu testlerinde bozulma saptanırken, MR İncelemelerinde OBV ölçümlerinde belirgin değişim saptanmamıştır. ET hastalarında koku fonksiyonu inceleme testleri ve olfaktör bulbus volümetrik incelemelerinin bir arada değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.[9], [130]

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Tek merkezli, prospektif, kesitsel olarak planlanan çalışmaya, 1 Ocak 2025– 1 Mayıs 2025 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji polikliniğine başvuran Hareket Bozukluğu Topluluğu Tremorda Konsensus (Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor) kriterlerine göre Esansiyel Tremor tanısı almış 40 hasta ve 40 kontrol grubu olmak üzere toplam 80 kişi dahil edildi. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki tüm kişilerden çalışmanın amaç ve içeriğini belirten aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışma için, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 11.09.2024 tarihli Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12-2024 numaralı karar ile onam alındı.

Hasta grubu, 18-60 yaş arasında yer alan, koku fonksiyonlarını etkileyebilecek herhangi bir hastalık ya da ilaç kullanımı bulunmayan, Hareket Bozuklukları Derneği'nin Tremor Konsensus Bildirgesi (Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor) kriterlerine göre ET tanısı alan hastalardan oluşturuldu. Kontrol grubunu ise aynı yaş grubu aralığında yer alan, koku fonksiyonlarını etkileyebilecek bir hastalık veya ilaç kullanım öyküsü ve nörolojik hastalığı olmayan bireylerden oluşturuldu.

DAHİL OLMA KRİTERLERİ:

1. Hareket Bozukluğu Topluluğu Tremorda Konsensus (Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor) Kriterleri'ne göre ET tanısı alan çalışmaya katılmayı kabul eden

2. 18-60 yaş aralığında yer alan

3. Herhangi bir baş boyun bölgesi cerrahi öyküsü olmayan (kraniyal, nazal cerrahi, akut/kronik sinüzit, nazofarenks…)

4. Tremora neden olabilecek herhangi bir ilaç kullanım öyküsü olmayan

5. Kranial görüntülemelerinde tremora yol açabilecek bir patolojisi olmayan

6. PH, AH gibi herhangi nörodejeneratif hastalığı olmayan

7. Son 3 ay içinde ÜSYE ya da COVID enfeksiyon öyküsü olmayan

8. Kafa travması öyküsü bulunmayan

9. Koku tad bozukluğuna yol açabilecek herhangi bir medikal tedavi almayan

DAHİL OLMAMA KRİTERLERİ:

1. Diğer anormal nörolojik belirtilerin bulunması (Froment bulgusu ve tremor hariç nörolojik muayene yaş ile uyumlu normal sınırlarda olmalı)

2. Nedeni bilinen artmış fizyolojik tremorun olması

3. Tremor başlangıcından 3 ay öncesinde periferik veya santral sinir sisteminde direkt/indirekt travma öyküsü olması

4. Tremorun ani başlama veya adım adım kötüleşmenin kanıtlarının bulunması

Tüm hastaların demografik özellikleri, hastalık süresi, tremor başlangıç yeri, kullandığı ilaçlar, hastalık süresi, sistemik hastalık ve akrabalık öyküsü, alkol yanıtları sistematik olarak kaydedildi.

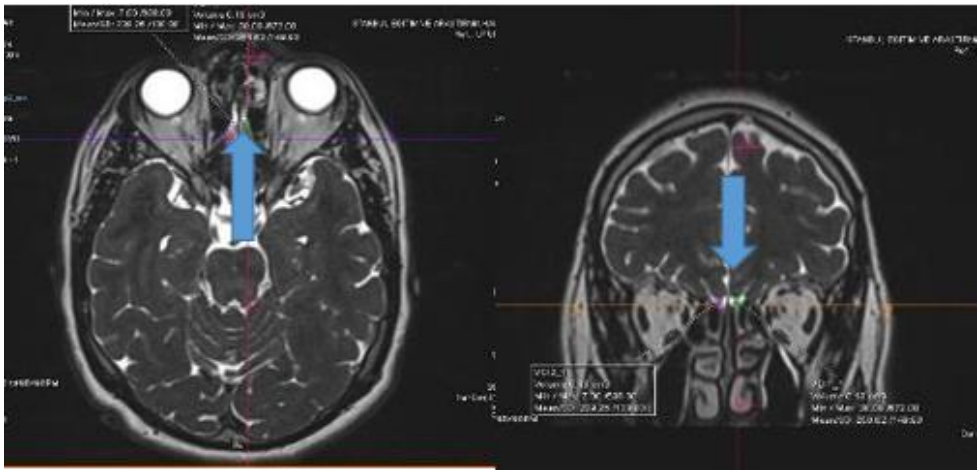
ET hastalarında tremor şiddeti, TETRAS ile değerlendirildi. TETRAS tremor şiddetinin kantitatif olarak değerlendirmesinde kullanılan bir ölçektir. TETRAS; tremorun şiddetini ve hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendiren iki temel alt bileşeni içermektedir. Test; günlük yaşam aktiviteleri bölümünde 12 madde içerir ve toplam 48 puan ile değerlendirilir. Maddelerden 1', konuşmayı ele alır. 1 tanesi (10.madde) mesleki bozulmayı ele alır. 12. madde ise sosyal etkiyi değerlendirir. Diğer 9 madde, öncelikle üst ekstremite tremorundan etkilenen aktiviteleri değerlendirir. Performans bölümü 9 maddeden oluşur ve toplam 64 puan ile değerlendirilir. Spiral çizme, yazı yazma, yazı yazmadan ve kağıda değdirmeden kalem tutma ve ayakta hafif dizlerini kırarak yere eğilme pozisyonlarında tremor şiddeti değerlendirilir [104]

ET hasta grupları ve kontrol grubu Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ile değerlendirildi.

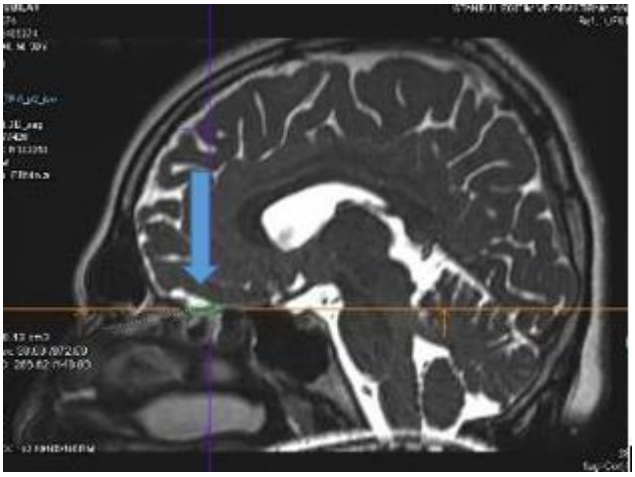
3.1. Kranial MRG ve Olfaktör Bulbus Volümetrik Ölçümü

ET hasta grubu ve kontrol grubuna ait kranial MRG incelemeleri 1.5 Tesla

MRG (Siemens Aera MRISystems,2020) ve 32 kanal kafa koili kullanılarak gerçekleştirildi. Volümetrik analizlerin yapılabilmesi amacıyla 3D T2W SPACE (Sampling Perfection with Application-optimized Contrast using different flip angle Evolution) sekansı kullanıldı.Görüntüler aksiyel düzlemde elde edildi (TR/TE: 1400/185 ms, FOV: 176 × 176 mm, matris: 256 × 256, voxel boyutu: 0,3 × 0,3 × 0,6 mm, kesit kalınlığı: 0,6 mm). Çekimler ortalama 29 dakika sürdü. Elde edilen ham görüntü verileri Siemens Medical Solutions'a ait Syngo Via iş istasyonuna aktarıldı. İş istasyonunda MPR (Multi planar reformat) tekniği vasıtasıyla koronal ve sagittal planlarda reformat kesitler üretildi. Olfaktör sulkus içinde yer alan her iki olfaktör bulbus, çevresinde yer alan yüksek sinyalli BOS alanlarından ayrı tutularak belirtildi. Koronal kesitler ardışık olarak taranarak olfaktör sinirin en belirgin biçimde seçilebildiği kesitte, sağ ve sol olfaktör bulbus sınırları, mm2 cinsinden yüzey alan ölçümü yapılacak şekilde, manuel olarak çizilerek hesaplandı (Resim 2). Ayrıca sagittal kesitlerde her iki sağ ve sol olfaktör bulbus uzunluğu ölçüldü (Resim 3). Olfaktör volüm ölçümleri, elde edilen yüzey alanı ile uzunluk verileri çarpılarak her iki olfaktör bulbus için mm3 cinsinden hesaplandı. Tüm radyolojik ölçümlerin güvenilirliği iki tecrübeli radyolog aracılılığı ile ardışık olarak ikişer kez ölçülerek ortak görüş birliği ile saptandı.



Resim 2. 30 yaşında erkek hasta. Aksiyal ve koronal kesitte T2W SPACE MRG'de her iki olfaktör bulbusun yüzey alanı görülmektedir.



Resim 3. 30 yaşında erkek hasta. Sagittal kesitte T2W SPACE MRG'de sağ olfaktör bulbusun uzunluğu gösterilmektedir.

3.2. Koku Testi Uygulaması

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylere, Türkçe geçerlilik çalışması daha önce yapılmış ve kanıtlanmış olan CCCRC koku testi uygulanmıştır. Her bir katılımcı için koku eşiği skoru, diskriminasyon skoru ve iki skorun toplanmasıyla ortaya çıkan toplam skor hesaplanmıştır. Koku eşik testinde her bir katılımcıya iki adet 250 mL'lik şişe sunuldu. Bu şişelerin birinde damıtılmış su, diğer şişede ise damıtılmış su içerisinde belirli ölçülerde seyreltilmiş 1-bütil alkol içeren sıvı bulunmaktaydı. Bu uygulama için, en düşük konsantrasyondan başlayarak en yüksek konsantrasyona doğru giden farklı konsantrasyonlarda bütanol solüsyonları kullanıldı. En yoğun bütanol konsantrasyonu içeren şişe(şişe 0), deiyonize su içerisinde %4 bütanol içermekte olup sonraki her seyreltme (şişeler 1-9)aşaması, önceki şişenin konsantrasyonunun 1: 3 oranında deiyonize su kullanılmasıyla oluşturuldu. Her bir burun deliği ayrı ayrı test edilmiş olup test, uyaranın artış gösteren konsantrasyonlarıyla gerçekleştirilmiştir. Sonuçta elde edilen değerler 0 ile 9 puan aralığında değişkenlik göstermekte olup; CCCRC testine göre 7 ve üstü 9 puana kadar değerler 7 puan olarak kabul edildi.Nihai koku eşik skoru her iki burun deliği için kullanılan puanların ortalaması alınarak oluşturuldu.Bir diğer test olan koku tanımlama testi için karakteristik olan yaşamda sık karşılaşılan kokulara sahip maddeler(fıstık ezmesi, Johnson & Johnson® bebek pudrası, Dove® sabunu,

Vicks®,naftalin, türk kahvesi,kakao,tarçın) çalışmaya dahil edildi. Vicks®'in kokusunu alma yeteneği, trigeminal sinir fonksiyonunun sağlam olduğunun göstergesi olarak kabul edildi. Bu koku tüm katılımcılar tarafından kolaylıkla tanımlanabileceği için son toplam puana dahil edilmemiştir. Koku tanımlama testi doğru olarak tanımlanan koku sayısına göre 0 ile 7 puan aralığında değerlendirildi. Eşik ve tanımlama testlerinden elde edilen puanlar ayrı ayrı analiz edilmiş olup maksimum puan 14 olmak üzere bu iki parametrenin toplamı alınarak CCCRC bileşik puan skoru hesaplandı. Sonuç olarak, hasta ve kontrol grubunda elde edilen olfaktör bulbus volümleri ve koku testi skorları; aynı zamanda hasta grubunun kendi içerisinde hastalık süresi ile olfaktör bulbus volümleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

3.3. Araştırmada Kullanılan İstatistiksel Metotlar

Araştırma kapsamında elde edilen verilerin analizinde SPSS 23.0 for Windows istatistik paket programı kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiksel değerlendirmelerinde yüzde, aritmetik ortalama ve standart sapma değerlerinden yararlanılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılım özelliklerini belirlemek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi uygulanmıştır. Niceliksel verilerde normal dağılım göstermeyen iki bağımsız grup arasındaki farkın incelenmesinde Mann-Whitney U testi, normal dağılım gösteren gruplar arasında ise Student's t testi kullanılmıştır. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare (χ^2) testi tercih edilmiştir. Değişkenlerin ayırt edici gücünü değerlendirmek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi gerçekleştirilmiş ve AUC (Area Under the Curve) değerleri yorumlanmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya, 20 kadın, 20 erkek olmak üzere toplam 40 hasta ile 40 kontrol grubu (20 kadın/ 20 erkek) dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 32,25±12,79, kontrol grubunun ise 36,2 ± 9,26 idi. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımları açısından anlamlı fark saptanmadı (p > 0,05).

Hasta ve kontrol grupları arasında eğitim düzeyleri açısından bakıldığında, hasta grubunda üniversite mezunu oranı %37,5 iken kontrol grubunda bu oran %77,5 idi. Her iki grubun eğitim düzeyleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grupları eğitim düzeyleri

		Öğrenim_Durumu				Total	Ki-Kare P
		İlkokul Mezunu	Lise Mezunu	Ortaokul Mezunu	Üniversite Mezunu		
Hasta Grubu	N	6	14	5	15	40	0,001*
	%	15,0%	35,0%	12,5%	37,5%	100,0%	
Kontrol Grubu	N	0	8	1	31	40	
	%	0,0%	20,0%	2,5%	77,5%	100,0%	
Total	N	N	22	6	46	80	
	%	%	27,5%	7,5%	57,5%	100,0%	

Sistemik hastalık öyküsüne bakıldığında, hasta grubunda sadece 3 olguda (%7,5) farklı sistemik hastalık (hipertansiyon ve/veya diyabet) öyküsü bulunurken kontrol grubunda sistemik hastalık öyküsü mevcut değildi. Hastalarının %30'unda alkol kullanım öyküsü mevcuttu ve %17,5'si tremorun alkol alımı ile azaldığını belirmekte idi.

Hastalarının %32,5'inde aile öyküsü mevcuttu ve %17,5'inde anne-baba arasında akrabalık öyküsü bulunmakta idi.

Klinik özelliklerine bakıldığında; tremorun hastaların %52,5'inde sağ tarafta, %32,5'inde bilateral, %12,5'inde ise sol tarafta başladığı saptanırken, baş bölgesinde başlangıç %2,5 oranında gözlendi. Bu bulgu, esansiyel tremorun çoğunlukla dominant

elde (sağ el) başladığını göstermekte idi. Hastaların %22,5'inde el tremoruna eşlik eden baş tremoru saptanırken, hiç birinde ses tremoru mevcut değildi.

Nörolojik muayene sırasında hiçbir hastada rigidite ya da istirahat tremoru saptanmadı.

Esansiyel Tremor tedavisine yönelik kullanılan ilaçlara bakıldığında; hastaların %67,5'i daha önce tremor tedavisine yönelik herhangi bir ilaç kullanmazken, %27,5'i propranolol %5'i primidon kullanmakta idi.

Hasta grubunda hastalık ve klinik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. ET hastalarının klinik özellikleri

		N	%
Baş Tremor Öyküsü	Var	9	22,5
	Yok	31	77,5
Ses Tremor Öyküsü	Var	0	0
	Yok	40	100
Aile Öyküsü	Var	13	32,5
	Yok	27	67,5
Akrabalık	Var	7	17,5
	Yok	33	82,5
İlaç Kullanım Öyküsü	Propranolol	11	27,5
	Primidon	2	5
	Yok	27	67,5
Ek İlaç Öyküsü	Antihipertansiyon	1	2,5
	DM ilacı	1	2,5
	DM ve HT ilacı	1	2,5
	Yok	37	92,5
ET İlk Başlangıç Yeri	Baş	1	2,5
	Bilateral	13	32,5
	Sağ El	21	52,5
	Sol El	5	12,5
Ek Hastalık Öyküsü	DM	1	2,5
	HT	1	2,5
	HT-DM	1	2,5
	Yok	37	92,5
Alkol kullanım öyküsü	Kullanmayan	28	70
	Kullanan	12	30
Alkol yanıt (n=12)	Yanıt Var	7	58
	Yanıt Yok	5	42
	Total	40	100

Tremor ortalama başlangıç yaşları açısından her iki cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Kadın hastalarda 28,5, erkeklerde ise 26,35 idi (p = 0,61). Benzer şekilde her iki cinsiyet arasında hastalık süresi açısından da anlamlı fark saptanmadı (Kadın hastalarda 10,05 yıl, erkeklerde 9,65 yıl) (p = 0,664).

Hasta ve kontrol grubunda olfaktör bulbus volüm değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda, hem sağ hem sol olfaktör bulbus volüm değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı **(**p < 0,001**).** Hasta ve kontrol grubu olfaktör bulbus volüm değerlerlerinin karşılaştırması Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubu OBV değerleri karşılaştıması

	Grup	N	Ortalama	St Sapma	Normallik K-S	T testi Sig.
Sağ OBV ortalama	Hasta Grubu	40	,0808	,03506	0,124	**0,000***
	Kontrol Grubu	40	,1378	,04873	0,200	
Sol OBV ortalama	Hasta Grubu	40	,0777	,03184	0,200	**0,000***
	Kontrol Grubu	40	,1254	,04673	0,200	

Hastalık süresi ve hastalık başlama yaşı ile OBV arasındaki ilişkiye bakıldığında; sağ ve sol OBV değerleri ile başlama yaşı, hastalık süresi değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p > 0,05). Değişkenlere ait korelasyon katsayısı sonuçları Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Hastalık süresi ve hastalık başlama yaşı ile OBV arasındaki korelasyon sonuçları

		Başlama yaşı	Hastalık Süresi
Sağ OBV ortalama	Pearson Correlation	,003	-,068
	Sig. (2-tailed)	,984	,677
	N	40	40
Sol OBV ortalama	Pearson Correlation	-,002	-,122
	Sig. (2-tailed)	,988	,452
	N	40	40

Hastaların başlangıç tremor tarafı (sağ-sol el) ile sağ ve sol bulbus volüm

değeri arasındaki bağlantı incelendiğinde; sağ ve sol taraf başlangıç grupları arasında sağ OBV ortalama değişkeni açısından, sınırda bir anlamlılık saptanmasına karşın, sol OBV ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p = 0.034). Bu sonuç, tremor başlangıç yeri değişkenine göre sol OBV ölçümlerinde anlamlı bir farklılık olduğunu göstermektedir. Elde edilen sonuçlar Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların başlangıç tremor tarafı ile sağ ve sol OBV Değer Farkı

	Başlangıç Yeri	N	Ortalama	St Sapma	P Sig
Sağ OBV Ortalama	Sağ El	21	,0806	,03233	0,090
	Sol El	5	,1086	,02975	
Sol OBV Ortalama	Sağ El	21	,0789	,02651	0,034*
	Sol El	5	,1103	,03506	

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında CCCRC alt ölçekleri ve toplam puanları karşılaştırıldığında; CCCRC Eşik alt boyutunda hasta grubunda anlamlı düşüklük saptandı (p = 0,038). Bu bulgu, hasta grubunun eşik belirleme becerilerinde kontrol grubuna göre daha düşük bir performans sergilediğini göstermekte idi.

CCCRC Diskriminasyon alt boyutunda, hasta ve kontrol grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,326). Benzer şekilde, CCCRC Total toplam puan açısından da iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p = 0,343). Hasta grubu ile kontrol grubu arasında CCCRC alt ölçek ortalamaları Tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6. Hasta grubu ile kontrol grubu CCCRC alt ölçekleri karşılaştırması

	Grup	N	Ortalama	St Sapma	T testi Sig.
CCCRC Eşik	Hasta Grubu	40	6,62	,70484	0,038*
	Kontrol Grubu	40	7,10	1,23621	
CCCRC Diskriminasyon	Hasta Grubu	40	4,02	1,04973	0,326
	Kontrol Grubu	40	3,77	1,20868	
CCCRC Total	Hasta Grubu	40	10,67	1,50874	0,343
	Kontrol Grubu	40	10,37	1,29471	

Hasta grubunda OBV ve koku testi alt grupları arasındaki ilişkiye bakıldığında; sol OBV ortalaması ile CCCRC Diskriminasyon (r = 0,290, p = 0,035) ve CCCRC Total puanı (r = 0,303, p = 0,029) arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönlü ilişki saptandı. Bu bulgular, sol OBV ortalaması arttıkça bireylerin CCCRC ölçeğinde algılanan ayrımcılık ve toplam puan düzeylerinin de arttığını göstermekte idi.

Öte yandan, sağ olfaktör volümleri ortalaması ile CCCRC alt boyutları ve toplam puan arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p > 0,05). Bu durum, sadece sol olfaktör bulbus volüm değişkenliğinin ET hastalarında kokunun tanımlanması ile ilişkili olabileceğini akla getimektedir. Korelasyon analiz sonuçları Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. Hasta grubu olfaktör volümleri ve koku testi alt grupları arasındaki korelasyon

		CCCRC Eşik	CCCRC Diskriminasyon	CCCRC Total
Sağ OBV Ortalama	Correlation	,059	-,016	,035
	Sig. (1-Tailed)	,360	,461	,415
	N	40	40	40
Sol OBV Ortalama	Correlation	,191	,290*	,303*
	Sig. (1-Tailed)	,118	**,035**	**,029**
	N	40	40	40

Çalışmada hasta ve kontrol gruplarının eğitim düzeylerinin dağılımı eşit olmaması nedeni ile MOCA test sonuçları, lise mezunu grupları arasında karşılaştırılmıştır. Lise mezunu hasta grubunda MOCA test puanları istatiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (p=0,015). MOCA skorlarının hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılmasının yer aldığı bilgiler Tablo 8'de belirtilmiştir.

Tablo 8. Eğitim durumlarına göre MOCA skorlarının hasta ve kontrol grubu karşılaştırması

Öğrenim Durumu		Grup	N	Ortalama	St Sapma	P
İlkokul Mezunu	MOCA	Hasta Grubu	6	22,16	3,81	
		Kontrol Grubu	0[a]	.	.	

Lise Mezunu	MOCA	Hasta Grubu	14	23,14	5,44	0,015*
		Kontrol Grubu	8	27,37	1,59	
Ortaokul Mezunu	MOCA	Hasta Grubu	5	25,40	3,20	0,915
		Kontrol Grubu	1	25,00	.	
Üniversite Mezunu	MOCA	Hasta Grubu	15	25,86	3,02	0,196
		Kontrol Grubu	31	26,96	2,48	

Hasta grubunda MOCA ortalama puanı 24,3±4,28 kontrol grubunda ise 27± 2,30 olarak saptandı. Eğitim durumu etkisi ortadan kaldırıldıktan sonra gruplar arasında yapılan istatistiksel analiz sonucunda hasta grubunun MOCA puanları, kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı (p=0,002)

MOCA puanları ile sağ ve sol OBV değerleri arasında sağ OBV'de biraz daha belirgin olmak üzere pozitif yönde zayıf bir ilişki gözlendi (Sağ OBV (r = ,321; p < ,05), sol OBV (r = ,257; p < ,05)). Olfaktör bulbus volümü azaldıkça, MOCA puanlarınında düştüğü gözlendi. Elde edilen sonuçlar Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. MOCA değerleri ile OBV ilişkisi

		Sağ OBV	Sol OBV
MOCA	Pearson Correlation	,321**	,257*
	Sig. (2-tailed)	,004	,021
	N	80	80

Beck depresyon ölçeği puanına göre hasta ve kontrol grubu karşılaştırmasında hasta grubundaki bireylerin depresyon düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (p<0,05). Bu sonuç, hasta grubunun psikolojik açıdan daha fazla risk altında olduğunu göstermekteydi. Beck depresyon ölçeği puanına göre hasta ve kontrol grubu karşılaştırmasına dair elde edilen sonuçlar Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Beck Depresyon Ölçeği puanına göre hasta ve kontrol grubu karşılaştırması

	Grup	N	Ortalama	St Sapma	
BDÖ	Hasta Grubu	40	13,7750	9,40945	0,007*
	Kontrol Grubu	40	8,7750	6,37900	

Hasta ve kontrol grupları arasında, Beck depresyon ölçeği ile olfactör bulb

volümleri karşılaştırıldığında, hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda Beck depresyon puanları ile sağ ve sol OBV ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Bu durum, bireylerin depresyon düzeylerinin OBV ölçümleriyle ilişkili olmadığını göstermekte idi. Elde edilen sonuçlar Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Beck Depresyon Ölçeği ile OBV ilişkisi

		Sağ OBV ort	Sol OBV ort
Hasta Grubu BDÖ	Pearson Correlation	-,116	-,191
	Sig. (2-tailed)	,475	,237
	N	40	40
Kontrol Grubu BDÖ	Pearson Correlation	-,035	-,041
	Sig. (2-tailed)	,832	,801
	N	40	40

Hasta ve kontrol gruplarında MOCA, BDÖ ortalamaları ile CCCRC eşik, diskriminasyon ve total puan ortalamaları arasındaki ilişki incelendiğinde; Hasta grubunda, MOCA skorları ile CCCRC alt boyutları arasında pozitif yönde, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon gözlendi ($p>0.05$). Özellikle CCCRC Diskriminasyon alt boyutuyla MOCA arasında zayıf düzeyde bir ilişki eğilimi ($r = 0,278$) bulunmakla birlikte, bu ilişki anlamlılık sınırının üzerinde kalmakta idi ($p = 0,083$). Öte yandan, BDÖ ile CCCRC alt boyutları arasında negatif yönlü zayıf korelasyonlar saptandı. Ancak bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p> 0.05$). Sonuç olarak, incelenen değişkenler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmazken sadece MOCA ile CCCRC Diskriminasyon alt boyutu arasında anlamlılık sınırına yakın ve zayıf bir ilişki dikkati çekmekte idi.

Kontrol grubunda ise; MOCA skorları ile CCCRC Diskriminasyon ($r = 0,496$, $p = 0,001$) ve CCCRC Total ($r = 0,515$, $p = 0,001$) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde pozitif korelasyonlar saptandı. Bu bulgular, bilişsel işlev düzeyi arttıkça bu iki CCCRC bileşeninde ortalamanın da arttığını göstermekteydi. Buna karşılık, MOCA ile CCCRC Eşik puanı arasında zayıf ve anlamlı olmayan bir ilişki saptandı ($r = 0,153$, $p = 0,347$). BDÖ ile CCCRC alt boyutları arasında ise negatif yönlü ve zayıf korelasyonlar bulundu ancak bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p >0.05$). Kontrol grubunda MOCA'nın özellikle CCCRC Diskriminasyon ve

toplam puan ile anlamlı ilişkili olduğu görülürken depresif semptomlarla anlamlı bir ilişki bulunmamaktaydı(Tablo 12).

Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarında MOCA, BDÖ ortamaları ile CCCRC alt ve total puan ortamaları

Hasta Grubu		CCCRC Eşik	CCCRC Diskriminasyon	CCCRC Total
Hasta Grubu MOCA	Pearson Correlation	,055	,278	,234
	Sig. (2-Tailed)	,735	,083	,147
	N	40	40	40
Hasta Grubu BDÖ	Pearson Correlation	-,090	-,077	-,065
	Sig. (2-Tailed)	,579	,635	,691
	N	40	40	40
Kontrol Grubu MOCA	Pearson Correlation	,153	,496**	,515**
	Sig. (2-Tailed)	,347	,001	,001
	N	40	40	40
Kontrol Grubu BDÖ	Pearson Correlation	-,056	-,133	-,089
	Sig. (2-Tailed)	,733	,413	,586
	N	40	40	40

Yapılan korelasyon analizinde, hastalık başlama yaşı ile TETRAS ADL, Performans ve Total skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Buna karşılık, hastalık süresi ile TETRAS ADL ($r = 0,370$, $p = 0,019$), Performans ($r = 0,337$, $p = 0,033$) ve Total skorları ($r = 0,384$, $p = 0,015$) arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulundu. Elde edilen korelasyon (r) katsayıları orta düzey ilişki anlamına gelmekte idi. Bu durum, hastalık süresi uzadıkça semptomların şiddetinin artabileceğini göstermekteydi. Elde edilen değerler Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. ET'de hastalık başlama yaşı ve hastalık süresi ile TETRAS değerleri arasındaki ilişki

		TETRAS ADL Skoru	TETRAS Performans Skoru	TETRAS Total Skoru
Hastalık Başlama Yaşı	Pearson Correlation	,037	-,104	-,037
	Sig. (2-Tailed)	,819	,522	,819
	N	40	40	40
Hastalık Süresi	Pearson Correlation	,370*	,337*	,384*
	Sig. (2-Tailed)	,019	,033	,015
	N	40	40	40

TETRAS değerleri ile OBV ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı

($p > 0,05$).

Hasta ve kontrol grupları arasında incelenen tüm parametrelerin karşılaştırılması (MOCA, CCCRC, OBV, BDÖ) Tablo 14'te özetlenmiştir. OBV, CCCRC eşik alt boyutu, MOCA ve BDÖ skorlarındaki farklar dikkat çekmekte idi.

Tablo 14. Hasta ve kontrol gruplarında incelenen tüm parametrelerin karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	St Sapma	P sig
MOCA	Hasta Grubu	40	24,3000	4,28593	**0,001***
	Kontrol Grubu	40	27,0000	2,30940	
CCCRC Eşik	Hasta Grubu	40	6,6250	,70484	**0,038***
	Kontrol Grubu	40	7,1000	1,23621	
CCCRC Diskriminasyon	Hasta Grubu	40	4,0250	1,04973	0,326
	Kontrol Grubu	40	3,7750	1,20868	
CCCRC Total	Hasta Grubu	40	10,6750	1,50874	0,343
	Kontrol Grubu	40	10,3750	1,29471	
Sağ OBV Ort	Hasta Grubu	40	,0808	,03506	**0,000***
	Kontrol Grubu	40	,1378	,04873	
Sol OBV Ort	Hasta Grubu	40	,0777	,03184	**0,000***
	Kontrol Grubu	40	,1254	,04673	
BECK Depresyon	Hasta Grubu	40	13,7750	9,40945	**0,007**
	Kontrol Grubu	40	8,7750	6,37900	

Hasta ve kontrol grubu değerlendirilen parametrelerin ortamalarının karşılaştırılmasında elde edilen sonuçların cut off değerini belirlemek amacıyla Roc Curve analizi yapıldı

MOCA testine ait AUC değeri 0,699 olarak elde edildi (SE = 0,058; p = 0,002; %95 GA: 0,585–0,812). Bu değer, MOCA'nın incelenen durumu ayırt etme konusunda orta düzeyde bir tanısal performansa sahip olduğunu göstermekte idi. Elde edilen p-değeri, bu performansın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0,05$) ve tesadüfi bir sonuç olmadığını ortaya koymakta idi.

Sağ OBV için; AUC değeri 0,841 olarak hesaplandı (SE = 0,045; $p < 0,001$; %95 GA: 0,753–0,929). Bu bulgu, Sağ OBV değeri yüksek düzeyde ayırt edici bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini göstermekte idi. Güven aralığının tamamı 0,5'in üzerinde olup, istatistiksel anlamlılık oldukça güçlüydü($p < 0,001$).

Sol OBV değişkeninin AUC değeri 0,731'dir (SE = 0,056; p < 0,001; %95 GA: 0,620–0,841). Bu sonuç, söz konusu değişkenin iyi düzeyde bir ayırt ediciliğe sahip olduğunu ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç verdiğini göstermekteydi(Tablo 15).

Tablo 15. Hasta ve kontrol Grubu Roc Curve sonuçları

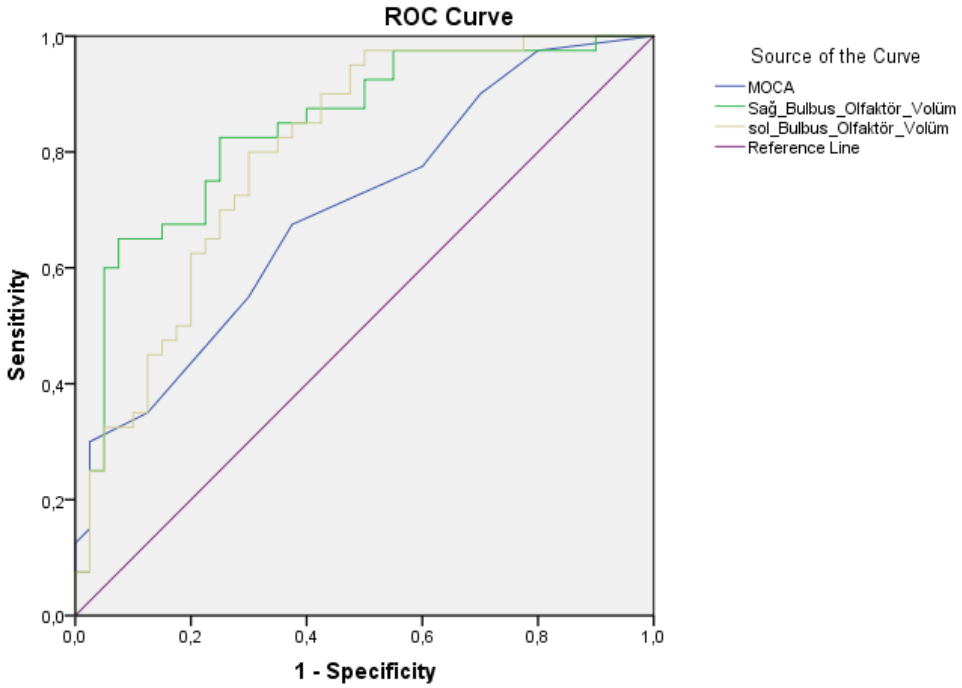
Test Result Variable(s)	Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
MOCA	,699	,058	,002	,585	,812
Sağ OBV	,841	,045	,000	,753	,929
Sol OBV	,731	,056	,000	,620	,841

MOCA puanlarının kontrol grubunda, hasta grubuna göre yüksek olması beklenen bir durumdur. Cut-off: 26,5 puanın altındaki bireyler, bilişsel bozulma açısından risk altında olarak değerlendirildi. Bu değer, testin tanısal karar sınırı olarak kabul edildi.

Olfaktör bulbüs volüm değerinin küçülmesi nörodejeneratif hastalıklarda sık görüldüğünden Cut-off: 1377 mm³'nin altındaki bireyler, hastalık açısından pozitif kabul edildi. Düşük hacimli olfaktör bulbüsün patolojiyi işaret ettiği, yüksek hacmin kontrol grubuna özgü olduğu görüldü. Benzer şekilde sol olfaktör yapılar da hastalık sürecinde küçülebildiği, Cut-off: 1450 mm³'nin altındaki bireylerin daha yüksek hastalık riski taşıdığı belirlendi. Bu değer tanısal ayrım için eşik noktası olarak kabul edildi. Elde edilen değer Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16. Hasta ve kontrol Grubu Cut Off Değerleri

Değişken Adı	Cut-off Değeri	Duyarlılık	Özgüllük	Youden İndeksi
MOCA	26,5	0,675	0,625	0,300
Sağ OBV	1377 mm³	0,925	0,500	0,425
Sol OBV	1450 mm³	0,875	0,475	0,350



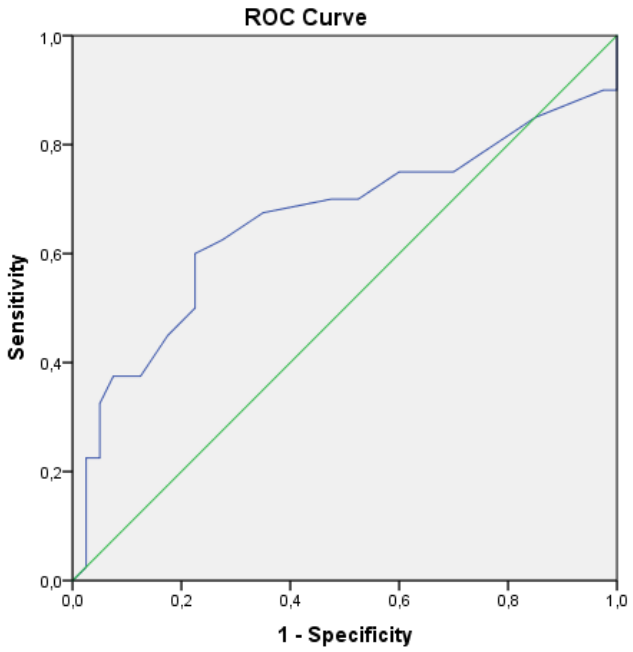
Şekil 7. MOCA, Sağ –Sol Bulbus Olfaktör Volüm ROC Eğrisi

BDÖ gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ayırt etme gücüne sahipti. AUC değeri 0,659 ile orta düzeyde bir tanısal doğruluk göstermekteydi. %95 güven aralığının tamamı 0,5'in üzerinde yer almaktaydı ve $p < 0,05$ değeri bu bulgunun rastlantısal olmadığını gösterdi. Elde edilen sonuçlar Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17. Hasta ve kontrol Grubu Roc Curve sonuçları

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Beck Depresyon Ölçeği	,659	,064	,014	,535	,784

BDÖ için ROC eğrisi analizi sonucunda optimum cut-off değeri 11,5 olarak belirlendi. Bu eşik değer, Youden İndeksi'ni (J = 0,375) maksimize eden noktaydı. 11,5 puanın üzerinde skor alan bireylerin, çalışmada ele alınan klinik duruma sahip olma olasılığı yüksek olarak yorumlandı. Bu değer; %60 duyarlılık ve %77,5 özgüllük ile orta düzeyde tanısal başarı sağlamaktaydı. Sonuçlar, BDÖ'nın bu örneklemde anlamlı bir ayırt edici güce sahip olduğunu ve özellikle orta-yüksek depresyon riskini belirlemede kullanılabileceğini gösterdi.



Şekil 8. Beck Depresyon Ölçeği ROC Eğrisi

CCCRC testleri ve TETRAS ile ilişkili ROC analizinde cut-off değeri belirlenememiştir.

5. TARTIŞMA:

Sık görülen hareket bozukluklarının başında gelen ET, uzun yıllar boyunca monosemptomatik sadece tremorun eşlik ettiği bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalar da, ET'un diğer nörodejeneratif hastalıklarla olan birlikteliği, nörodejeneratif süreçler ile olan ilişkisi üzerine yoğunlaşılmıştır. Bu nörodejeneratif süreçlerin tanımlanması, ET patogenezinin ve ilişkili süreçlerin değerlendirilmesinde önem taşımaktadır. ET'de motor semptomların yanı sıra bilişsel bozukluk, davranışsal değişiklik ve olfaktör disfonksiyon gibi non-motor semptomların da hastalığa eşlik ettiğini destekleyen çalışmalar, bu sürecin aydınlatılmasına katkı sağlar niteliktedir.[131]

ET sıklığının yaş ile birlikte artması, progresif seyiri ve serebellumda Purkinje hücresi kaybının saptanması gibi bulgular, nörodejeneratif hastalıkların temel bulgularını destekler niteliktedir. [132] ET hastalarında sadece serebellumdaki hücresel değişiklikler değil son yıllarda birçok nörodejeneratif hastalık ile ilişkisi tanımlanmış olan olfaktör disfonksiyonunda değerlendirildiği çalışmalara yer verilmiştir.

Olfaktör bulbus olfaktör traktusun ön uzantısı biçiminde, frontal lobun alt yüzeyinde konumlanan olfaktör sulkus içerisinde yer alan, uzun, yassı ve oval yapıda bir nöral yapıdır. Olfaktör sistemdeki dejenerasyon, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, motor nöron hastalığı ve Huntington hastalığı benzeri çeşitli nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkilendirilmektedir.[9], [133]

Günümüzde koku fonksiyonu değerlendirilmesinde OBV ölçümü objektif bir test olarak birçok psikiyatrik, nörolojik ve özellikle nörodejeneratif hastalıkların mekanizmalarının aydınlatılması amacıyla çalışmalarda kullanılmaktadır[9], [134] Migren, depresyon, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Multiple skleroz gibi farklı nörolojik hastalıklarda yapılan çalışmalarda, OBV ölçümlerinde hasta gruplarında olfaktör bulbus volümünde azalma bildirilmiştir[48], [49], [50], [51], [135]

Literatürde ET hastalarında, koku fonksiyonlarının ayrıntılı değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan, Louis ve ark'larının UPSİT koku testi ile değerlendirdikleri bir çalışmada ET hastalarının UPSİT koku testi sonuçları

kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır.[4] Wu ve ark'larının koku disfonksiyonunu değerlendirdikleri çalışmada ET ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.[136] Ghika ve ark.'larının ET ve ET+PH hasta grubunda yaptıkları çalışmada ise ET hastalarında koku fonksiyon bozukluğu %36.4 oranında bildirilmiştir.[137] Bu çalışmalarda koku fonksiyonları sıklıkla koku testleri ve sorgulama formları ile değerlendirilmiştir.

Yakın zamanda, Bayramoğlu ve ark'larının ET hastalarında CCCRC koku testi ile yaptıkları çalışmada ET grubunda CCCRC total skoru anlamlı düşük saptanmıştır. [138] Altınışık ve ark'larının 2019 yılında 30 ET ve 30 sağlıklı kontrol ile bulbus olfaktör volüm ve olfaktör traktus uzunluğunu değerlendirdikleri çalışmada ise ET hastalarının olfaktör bulbus volümünde anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir.[9]

ET ve tremor-dominant Parkinson hastalarında, koku testi ve OBV ölçümlerinin yapıldığı bir çalışmada (36 ET, 22 tremor-dominant Parkinson hastası ve 24 sağlıklı kontrol), ET hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre, n-bütanol Sniffin' Sticks Testinde eşik, ayırt etme, tanıma ve toplam koku skorunda anlamlı düşüklük izlenirken MRG'de olfaktör bulbus volümetrik değerlendirmesinde farklılık saptanmamıştır[130]. Çalışmamızda ilginç olarak, ET grubunda bulbus olfaktör volüm değeri kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı. Koku değerlendirme testi olarak kullandığımız CCCRC testinde ise ET grubunda sadece CCCRC eşik skorunda anlamlı düşüş saptanırken CCCRC diskriminasyon ve CCCRC total skorunda anlamlı düşüş saptanmamıştır. ET hastalarında bilateral OBV düşüklüğüne koku testinde sadece eşik değerlerindeki düşüklüğün eşlik etmesi, olfaktör bulbusun kokunun periferik anatomik bileşenini yansıtması ve kokunun sadece belli bir eşikte alınması ile de ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. Bu durum ET hastalarında non motor bulgular içinde yer alan koku disfonksiyonunu ve ilişkili santral nörodejeneratif süreçler ile ilişkisini destekler niteliktedir.

Aynı çalışmada 6 tremor-dominant Parkinson hastasında, asimetrik koku bozukluğu gözlenmiş ve koku kaybı motor semptomların daha yoğun olduğu tarafta daha belirgin bulunmuştur. Bu veriler, Parkinson hastalığında erken evrelerde gözlenen motor asimetrinin, koku alma gibi non-motor bulguları da kapsayacak şekilde genişlediğini göstermektedir. Bu bulgu, Hobson ve ark., 2012 ile Riederer ve

ark., 2018 de yaptığı çalışmalarla da uyum göstermektedir. [130], [139], [140]Çalışmamızda tremorun başlangıç tarafı(sağ-sol el)ile sol OBV ortamaları arasında anlamlı ilişki saptandı. Bu sonuç, tremor başlangıç tarafına göre sol OBV ölçümlerinde anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir. Hasta grubumuzun çoğunda tremorun sağ üst ekstremite başlangıçlı olması, yaş ortalamalarının ve hastalık sürelerinin görece kısa olması, hastalığın erken döneminden itibaren tremorun dominant tarafı ile ilişkili olarak karşı olfaktör yolaklarla etkilenmeyi işaret etmektedir. Bu asimetrinin ayrıntılı bir biçimde açıklanması ve ET hastalarında koku fonksiyonlarının erken dönemden itibaren etkilenmenin değerlendirilmesi amacı ile hasta sayısının arttırıldığı prospektif çalışmalar değerli olacaktır.

Serebellar sistemin, ET patogenezindeki temel bileşenlerden biri olduğu bilinmekte olup, bu yapının koku işleviyle ilişkisi de çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur. Louis ve ark'ları ET'ye neden olduğu belirlenen "blending" adlı toksik maddeye maruz kalan bireylerde saptanan koku duyusunda azalmayı serebelluma yönelik toksik etkilerle ilişkilendirmişlerdir. Benzer şekilde, serebellar disfonksiyonun görüldüğü farklı hasta gruplarında yapılan olfaktör değerlendirmelerde de koku algısında bozulmalar saptanmıştır. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmaları da serebellumun olfaktör süreçlerde rol oynadığı, olfaksiyonun serebellar hemisferlerin posterior ve lateral bölümlerinde anlamlı aktivasyonu tetiklediği saptanmıştır. Tüm bu bulgular, ET'ye eşlik eden koku bozukluğunun serebellar kökenli olabileceğine dair görüşleri desteklemektedir.[141], [142], [143], [144]

Louis ve ark.'larının 33 ET ve 21 kontrol grubuna ait postmortem çalışmasında, ET hastalarının %24,2'inde başlıca lokus seruleusta yer almak üzere beyin sapında Lewy cisimciği saptandığı, lewy patolojisi saptanmayan hastaların ise serebellumunda yer alan Purkinje hücrelerinde %40 azalma, Purkinje hücrelerinin akson yapılarında şişme saptandığı belirtilmiş ve bu bulguların ET'un nörodejenerasyonla giden bir hastalık olduğunu desteklediğini vurgulamışlardır.[88]

Uzun zamandır bilinen klinik ilişki doğrultusunda, ET varlığı Parkinson hastalığı geliştirme riskini 4 ile 5 kat arttırdığı saptanmıştır[145] Benzer bir şekilde, ileri yaşta başlayan ET, Alzheimer hastalığı geliştirme riskini 2 kat arttırmaktadır. Bu

ilişkiler, ET ile nörodejeneratif hastalıklar arasında ortak patofizyolojik mekanizmaların mevcudiyetini desteklemektedir.[[146]

Yapılan çalışmalarda ET da aile öyküsü %17 ile %100 gibi geniş bir aralıkta bildirilmiştir.[147] ET tanısı almış bireylerin birinci derece akrabaları, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında, hastalığı geliştirme riski beş kat daha fazla bulunmuştur.[75] Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ET hastalarının %32.5'inde aile öyküsü bulunmaktaydı.

Elan D. Louis ve ark.'larının 195 ET hastasını içeren tremorun başlama yaşıyla ile ilişkili faktörleri incelediği araştırmasında, cinsiyet faktörünün hastalığın başlangıç yaşıyla ilişkisiz olduğu saptanmıştır.[148] Çalışmamızda benzer şekilde, erkek hastalarda tremorun ortalama başlangıç yaşı ile kadın hastalardaki başlangıç yaşı arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Klinik muayene bulguları değerlendirildiğinde, tremorun en sık etkilediği bölge üst ekstremiteler (%97) olarak belirlenmiştir. Bunu ses (%62), baş veya boyun (%48), alt ekstremiteler (%9), çene (%9) ve gövde (%4) izlemiştir[52].ET'nin karakteristik özelliği, zaman içinde kolların ardından başa doğru görülen somatotopik tremor yayılımıdır.[83] Çalışmamızda yer alan ET hastalarının %97.5'u üst ekstremite başlangıçlı olup baş tremoru başlangıcının %2.5 olduğu belirlenmiştir. Hastalığın ilerleyen sürecinde, %22.5'inde baş tremoru eklenmiş, ses tremoru hiçbir hastada gözlenmemiştir.

Tremor alkol kullanımı sonrası hastaların yaklaşık %50 'inde aralıklı olarak kaybolabilmektedir.[55] Çalışmamızda hastaların %58'inde alkol kullanımı ile tremorun hafiflediği belirlendi.

Kim ve ark'larının 47 ET hastasında bilişsel işlevlerin hastalık süresi, yaş ve tremor şiddetiyle olan ilişkisini belirlemek amacıyla yaptıkları prospektif çalışmada; Mini Mental Test puanları ile tremor şiddeti, yaş ve eğitim düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. [149] Çalışmamızda da ET hastalarında MOCA ve Beck depresyon ölçekleri düşük saptandı. Bu düşüklüğün hastalık süresi ve şiddeti ile ilişkisi saptanmadı. Çalışmamızda, hem ET hem kontrol grubunda; MOCA ve Beck depresyon puanları ile CCCRC koku test sonuçları arasındaki ilişkiye bakıldığında, her iki grupta Beck depresyon puanları arasında anlamlı ilişki saptanmazken, sadece

kontrol grubunda CCCRC diskiriminasyon ve CCCRC total ile MOCA puanları arasında pozitif bir ilişki saptandı. Hasta grubunda anlamlı bulunmadı. Bu bulgu bilişsel fonksiyonları iyi olan bireylerin koku diskriminasyonunu daha iyi yaptıklarını destekler niteliktedir. Öte yandan, Beck depresyon puanları ile OBV ortalamaları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Literatürde ET olgularında TETRAS tremor şiddet skorlamasının kullanıldığı bir çalışmada TETRAS tremor şiddet düzeyi medyan 42 puan eşik değer olarak belirtilmiştir. [104] Çalışmamızda TETRAS puanın medyan değeri 13,5 olarak saptandı ve bu değere göre ROC analizinde TETRAS için anlamlı bir cut-off değere ulaşılamadı.

Hasta sayısının arttırıldığı, şiddetli tremor olgularının da yer aldığı geniş çalışmalarda konunun değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Çalışmamızın kısıtlıkları arasında çalışmamızın kesitsel olması, hastaların hem tanı konulduğu anda hem de takip süreçlerinde değerlendirilmemiş olmaları ve ayrıntılı kognitif testlerin yapılmamış olması olarak belirtebiliriz.

Çalışmamızın güçlü yanı olarak ise, ET olgularında koku fonksiyonlarının koku testleri ve olfaktör bulbusun volümetrik ölçümleri ile birlikte değerlendirilmiş olması ve bulguların kontrol grubu ile karşılaştırması olarak belirtebililirz.

Sonuç olarak çalışmamızda, ET olgularında koku fonksiyonları değerlendirmek için yapılan volümetrik ölçümlerde ve koku eşik testlerinde etkilenme saptanmıştır. CCCRC koku testi ile bulbus olfaktör volümetrik ölçümleri, ET hastalarında, hem periferik hem santral koku fonksiyonlarının değerlendirilmesi, hastalık patogenezi ve olası nörodejeneratif süreçlerin aydınlatılması açısından değerli olabilir. Koku fonksiyonlarının kognitif işlevlerle ilişkisi göz önüne alındığında, ET olgularında hastalığın erken döneminden itibaren koku fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve takibi olası gelişebilecek kognitif disfonksiyonların fark edilmesi açısından da önemli olabilir.

6. SONUÇ

- Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).
- Hastaların %32,5'inde aile öyküsü, %17,5'inde akrabalık öyküsü mevcuttu.
- Hastaların %52,5'inde tremor sağ, %32,5'inde bilateral, %12,5'inde ise sol taraftan başlangıç göstermekte idi.
- Kadınlarda hastalık süresi 10,05, erkeklerde ise 9,65 yıl olarak saptandı (p = 0,66).
- Hasta grubunda sağ ve sol OBV ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p < 0,001).
- Bilateral OBV ortalamaları ile hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p > 0,05).
- Hasta grubunda tremorun başlangıç tarafına göre yapılan değerlendirmede, sağ OBV ortalaması ile sınırda anlamlılık saptanmasına karşın, sol OBV ortalamaları arasında istatiksel anlamlı ilişki saptandı(p=0.034)
- Hasta grubunda CCCRC Eşik puanları istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p = 0,038).
- CCCRC Diskriminasyon ve total puanları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p > 0,05).
- Hasta grubunda sol OBV ortalaması ile CCCRC Diskriminasyon (p = 0,035) ve CCCRC Total puanı (p = 0,029) arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönlü ilişki saptanırken sağ OBV ortalaması ile CCCRC puanları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p > 0,05).
- Hasta grubunda MOCA ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı (p = 0,001).
- Hasta ve kontrol gruplarında MOCA puanları ile sağ OBV arasında orta düzeyde (p=0.004), sol OBV ile zayıf düzeyde (p=0.21) korelasyon saptandı.
- Hasta grubunda BDÖ puanları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı(p<0,05).
- Hasta ve kontrol gruplarında; BDÖ puanları ile bilateral OBV ortalamaları arasında

istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

- Hastalık süresi ile TETRAS (ADL, Performans ve Total) skorları arasında pozitif ve orta düzeyde ilişki saptanırken ($p < 0,05$), Hastalık başlama yaşı ile TETRAS skorları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

- TETRAS (ADL, Performans ve Total) skorları ile OBV ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

KAYNAKLAR

[1] M. M. Kurtis, "Essential tremor: Is it a neurodegenerative disease? No," *J Neural Transm*, vol. 119, pp. 1375–1381, Nov. 2012, doi: 10.1007/s00702-012-0875-y.

[2] S. P. Thawani, N. Schupf, and E. D. Louis, "Essential tremor is associated with dementia: Prospective population-based study in New York," *Neurology*, vol. 73, pp. 621–625, Aug. 2009, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b389f1.

[3] G. Deuschl and R. Elble, "Essential tremor - Neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET," Oct. 2009. doi: 10.1002/mds.22755.

[4] E. D. Louis, S. M. Bromley, E. C. Jurewicz, and D. Watner, "Olfactory dysfunction in essential tremor: A deficit unrelated to disease duration or severity," *Neurology*, vol. 59, pp. 1631–1633, Nov. 2002, doi: 10.1212/01.WNL.0000033798.85208.F2.

[5] L. K. M. Applegate and E. D. Louis, "Essential tremor: Mild olfactory dysfunction in a cerebellar disorder," *Parkinsonism Relat Disord*, vol. 11, pp. 399–402, Sep. 2005, doi: 10.1016/j.parkreldis.2005.03.003.

[6] R. L. Doty, D. A. Deems, and S. Stellar, "Olfactory dysfunction in parkinsonism: A general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration," *Neurology*, vol. 38, pp. 1237–1244, 1988, doi: 10.1212/wnl.38.8.1237.

[7] A. Müller, M. Müngersdorf, H. Reichmann, G. Strehle, and T. Hummel, "Olfactory function in Parkinsonian syndromes," *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 9, pp. 521–524, 2002, doi: 10.1054/jocn.2001.1071.

[8] M. Barresi *et al.*, "Evaluation of olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases," Dec. 2012, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/j.jns.2012.08.028.

[9] E. Altunisik and A. H. Baykan, "Comparison of the Olfactory Bulb Volume and the Olfactory Tract Length Between Patients Diagnosed with Essential Tremor

and Healthy Controls: Findings in Favor of Neurodegeneration.," *Cureus*, vol. 11, p. e5846, Oct. 2019, doi: 10.7759/cureus.5846.

[10] K. Hadley, R. R. Orlandi, and K. J. Fong, "Basic anatomy and physiology of olfaction and taste," 2004, *W.B. Saunders*. doi: 10.1016/j.otc.2004.06.009.

[11] B. Atanasova, J. Graux, W. El Hage, C. Hommet, V. Camus, and C. Belzung, "Olfaction: A potential cognitive marker of psychiatric disorders," Sep. 2008. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.05.003.

[12] R. M. Patel and J. M. Pinto, "Olfaction: Anatomy, physiology, and disease," Jan. 2014. doi: 10.1002/ca.22338.

[13] S. Benjaminsson, P. Herman, and A. Lansner, "Performance of a computational model of the mammalian olfactory system," in *Neuromorphic Olfaction*, CRC Press, 2016, pp. 173–211. doi: 10.1201/b14670-11.

[14] L. Maréchal *et al.*, "New insights into the variability of upper airway morphology in modern humans," *J Anat*, vol. 242, pp. 781–795, May 2023, doi: 10.1111/joa.13813.

[15] D. E. Hornung, "Nasal anatomy and the sense of smell," 2006. doi: 10.1159/000093747.

[16] B. Branigan and P. Tadi, *Physiology, Olfactory*. 2019.

[17] T. D. Smith, K. P. Bhatnagar, P. Tuladhar, and A. M. Burrows, "Distribution of olfactory epithelium in the primate nasal cavity: Are microsmia and macrosmia valid morphological concepts?," in *Anatomical Record - Part A Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*, Nov. 2004, pp. 1173–1181. doi: 10.1002/ar.a.20122.

[18] C. R. Chen, C. Kachramanoglou, D. Li, P. Andrews, and D. Choi, "Anatomy and Cellular Constituents of the Human Olfactory Mucosa: A Review," Jun. 2014, *Thieme Medical Publishers, Inc.* doi: 10.1055/s-0033-1361837.

[19] J. K. Kalmey, J. G. M. Thewissen, and D. E. Dluzen, "Age-related size reduction of foramina in the cribriform plate," *Anatomical Record*, vol. 251, pp. 326–329, Jul. 1998, doi: 10.1002/(SICI)1097-0185(199807)251:3<326::AID-

AR7>3.0.CO;2-T.

[20] J. P. Royet and J. Plailly, “Lateralization of olfactory processes,” 2004. doi: 10.1093/chemse/bjh067.

[21] P. Hendrix, C. J. Griessenauer, P. Foreman, M. M. Shoja, M. Loukas, and R. S. Tubbs, “Arterial supply of the upper cranial nerves: A comprehensive review,” Nov. 2014, *John Wiley and Sons Inc*. doi: 10.1002/ca.22415.

[22] N. Institute on Deafness and O. Communication Disorders, “How common are smell disorders? How does your sense of smell work?” [Online]. Available: https://www.nidcd.nih.gov/health/taste-disorders.

[23] T. Hummel *et al.*, “Position paper on olfactory dysfunction,” *Rhinology*, vol. 54, pp. 1–30, 2017, doi: 10.4193/Rhino16.248.

[24] C. Spence, “The scent of attraction and the smell of success: crossmodal influences on person perception,” Dec. 2021, *Springer Science and Business Media Deutschland GmbH*. doi: 10.1186/s41235-021-00311-3.

[25] R. L. Doty *et al.*, “Influences of temporal lobe epilepsy and temporal lobe resection on olfaction,” *J Neurol*, vol. 265, pp. 1654–1665, Jul. 2018, doi: 10.1007/s00415-018-8891-y.

[26] R. Rausch and E. A. Serafetinides, “Specific alterations of olfactory function in humans with temporal lobe lesions,” *Nature*, vol. 255, pp. 557–558, 1975, doi: 10.1038/255557a0.

[27] S. A. Savage, C. R. Butler, F. Milton, Y. Han, and A. Z. Zeman, “On the nose: Olfactory disturbances in patients with transient epileptic amnesia,” *Epilepsy and Behavior*, vol. 66, pp. 113–119, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.yebeh.2016.09.043.

[28] R. L. Doty, “The olfactory system and Its disorders,” Feb. 2009. doi: 10.1055/s-0028-1124025.

[29] D. A. Deems *et al.*, “Smell and Taste Disorders, A Study of 750 Patients From the University of Pennsylvania Smell and Taste Center,” *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 117, pp. 519–528, 1991, doi:

10.1001/archotol.1991.01870170065015.

[30] S. Kiparizoska and T. Ikuta, “Disrupted olfactory integration in schizophrenia: Functional connectivity study,” *International Journal of Neuropsychopharmacology*, vol. 20, pp. 740–746, Sep. 2017, doi: 10.1093/ijnp/pyx045.

[31] S. L. Youngentob, J. E. Schwob, S. Saha, G. Manglapus, and B. Jubelt, “Functional consequences following infection of the olfactory system by intranasal infusion of the olfactory bulb line variant (OBLV) of mouse hepatitis strain JHM,” *Chem Senses*, vol. 26, pp. 953–963, 2001, doi: 10.1093/chemse/26.8.953.

[32] E. R. Reiter, L. J. DiNardo, and R. M. Costanzo, “Effects of head injury on olfaction and taste,” 2004, *W.B. Saunders*. doi: 10.1016/j.otc.2004.06.005.

[33] W. Y. Jang, S. Jung, T. Y. Jung, K. S. Moon, and I. Y. Kim, “Preservation of olfaction in surgery of olfactory groove meningiomas,” *Clin Neurol Neurosurg*, vol. 115, pp. 1288–1292, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.clineuro.2012.12.004.

[34] C. J. WYSOCKI and A. N. GILBERT, “National Geographic Smell Survey: Effects of Age Are Heterogenous,” *Ann N Y Acad Sci*, vol. 561, pp. 12–28, 1989, doi: 10.1111/j.1749-6632.1989.tb20966.x.

[35] B. N. Landis, C. G. Konnerth, and T. Hummel, “A study on the frequency of olfactory dysfunction,” *Laryngoscope*, vol. 114, pp. 1764–1769, 2004, doi: 10.1097/00005537-200410000-00017.

[36] R. L. Doty, “Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic,” Sep. 2015, *KeAi Communications Co.* doi: 10.1016/j.wjorl.2015.09.007.

[37] B. Veyseller *et al.*, “Connecticut (CCCRC) Olfactory Test: Normative Values in 426 Healthy Volunteers,” *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, vol. 66, pp. 31–34, Jan. 2014, doi: 10.1007/s12070-013-0632-z.

[38] K. L. Whitcroft and T. Hummel, “Clinical Diagnosis and Current Management Strategies for Olfactory Dysfunction: A Review,” Sep. 2019, *American Medical Association*. doi: 10.1001/jamaoto.2019.1728.

[39] R. L. Doty, “Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic and workplace,” May 2006. doi: 10.1007/s00420-005-0055-6.

[40] M. B. Aniteli, F. A. L. Marson, F. R. Cunha, and E. Sakano, “Correlation and agreement of olfactory perception assessed by the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center olfactory test and the Brief-Smell Identification Test,” *Braz J Otorhinolaryngol*, vol. 88, pp. 858–866, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.bjorl.2020.11.013.

[41] C. Yücepur, “University of Pennsylvania smell identification test: Application to Turkish population,” *The Turkish Journal of Ear Nose and Throat*, vol. 22, pp. 77–80, Apr. 2012, doi: 10.5606/kbbihtisas.2012.014.

[42] M. B. Aniteli, F. A. L. Marson, F. R. Cunha, and E. Sakano, “Correlation and agreement of olfactory perception assessed by the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center olfactory test and the Brief-Smell Identification Test,” *Braz J Otorhinolaryngol*, vol. 88, pp. 858–866, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.bjorl.2020.11.013.

[43] W. S. Cain, J. F. Gent, R. Goodspeed, and G. Leonard, “Evaluation of olfactory dysfunction in the connecticut chemosensory clinical research center,” *Laryngoscope*, vol. 98, pp. 83–88, 1988, doi: 10.1288/00005537-198801000-00017.

[44] B. Veyseller *et al.*, “Connecticut (CCCRC) Olfactory Test: Normative Values in 426 Healthy Volunteers,” *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, vol. 66, pp. 31–34, Jan. 2014, doi: 10.1007/s12070-013-0632-z.

[45] P. Rombaux, T. Duprez, and T. Hummel, “Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction*.”

[46] D. Buschhüter *et al.*, “Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function,” *Neuroimage*, vol. 42, pp. 498–502, Aug. 2008, doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.05.004.

[47] D. Buschhüter *et al.*, “Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function,” *Neuroimage*, vol. 42, pp. 498–502, Aug. 2008, doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.05.004.

[48] A. Doğan, N. Bayar Muluk, M. H. Şahan, N. Asal, M. Inal, and U. Ergün, "Olfactory bulbus volume and olfactory sulcus depth in migraine patients: an MRI evaluation," *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 275, pp. 2005–2011, Aug. 2018, doi: 10.1007/s00405-018-5029-x.

[49] J. Li *et al.*, "Changes in olfactory bulb volume in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis," *PLoS One*, vol. 11, Feb. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0149286.

[50] Yaldizli *et al.*, "The association between olfactory bulb volume, cognitive dysfunction, physical disability and depression in multiple sclerosis," *Eur J Neurol*, vol. 23, pp. 510–519, Mar. 2016, doi: 10.1111/ene.12891.

[51] S. E. Carnemolla, F. Kumfor, C. T. Liang, D. Foxe, R. M. Ahmed, and O. Piguet, "Olfactory Bulb Integrity in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease," *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 89, pp. 51–66, 2022, doi: 10.3233/JAD-220080.

[52] N. R. Whaley, J. D. Putzke, Y. Baba, Z. K. Wszolek, and R. J. Uitti, "Essential tremor: Phenotypic expression in a clinical cohort," *Parkinsonism Relat Disord*, vol. 13, pp. 333–339, Aug. 2007, doi: 10.1016/j.parkreldis.2006.12.004.

[53] E. D. Louis, B. Ford, H. Lee, H. Andrews, and G. Cameron, "Diagnostic criteria for essential tremor: A population perspective," *Arch Neurol*, vol. 55, pp. 823–828, Jun. 1998, doi: 10.1001/archneur.55.6.823.

[54] J. S. Lou and J. Jankovic, "Essential tremor: Clinical correlates in 350 patients," *Neurology*, vol. 41, pp. 234–238, 1991, doi: 10.1212/wnl.41.2_part_1.234.

[55] P. G. Bain *et al.*, "A study of hereditary essential tremor," *Brain*, vol. 117, pp. 805–824, Aug. 1994, doi: 10.1093/brain/117.4.805.

[56] J. Benito-León, F. Bermejo-Pareja, and E. D. Louis, "Incidence of essential tremor in three elderly populations of Central Spain," *Neurology*, vol. 64, pp. 1721–1725, May 2005, doi: 10.1212/01.WNL.0000161852.70374.01.

[57] G. A. Broe, A. J. Akhtar, and G. R. Andrews, "Neurological disorders in the elderly at home," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 39, pp. 362–366, 1976, doi: 10.1136/jnnp.39.4.362.

[58] N. E. Bharucha, E. P. Bharucha, A. E. Bharucha, A. V. Bhise, and B. S. Schoenberg, “Prevalence of Essential Tremor in the Parsi Community of Bombay, India,” *Arch Neurol*, vol. 45, pp. 907–908, 1988, doi: 10.1001/archneur.1988.00520320105023.

[59] T. Zesiewicz, “Overview of essential tremor,” *Neuropsychiatr Dis Treat*, p. 401, Jul. 2010, doi: 10.2147/ndt.s4795.

[60] R. W. Hornabrook and J. T. Nagurney, “Essential tremor in Papua New Guinea,” *Brain*, vol. 99, pp. 659–672, Dec. 1976, doi: 10.1093/brain/99.4.659.

[61] E. D. Louis *et al.*, “Differences in the Prevalence of Essential Tremor Among Elderly African Americans, Whites, and Hispanics in Northern Manhattan, Ny,” *Arch Neurol*, vol. 52, pp. 1201–1205, 1995, doi: 10.1001/archneur.1995.00540360079019.

[62] I. Rautakorpi, J. Takala, R. J. Marttila, K. Sievers, and U. K. Rinne, “Essential tremor in a Finnish population,” *Acta Neurol Scand*, vol. 66, pp. 58–67, 1982, doi: 10.1111/j.1600-0404.1982.tb03129.x.

[63] P. Martinelli, A. S. Gabellini, M. R. Gulli, and E. Lugaresi, “Different clinical features of essential tremor: a 200-patient study,” *Acta Neurol Scand*, vol. 75, pp. 106–111, 1987, doi: 10.1111/j.1600-0404.1987.tb07903.x.

[64] O. Dogu, E. D. Louis, S. Sevim, H. Kaleagasi, and M. Aral, “Clinical characteristics of essential tremor in Mersin, Turkey: A population-based door-to-door study,” *J Neurol*, vol. 252, pp. 570–574, May 2005, doi: 10.1007/s00415-005-0700-8.

[65] I. Rautakorpi, J. Takala, R. J. Marttila, K. Sievers, and U. K. Rinne, “Essential tremor in a Finnish population,” *Acta Neurol Scand*, vol. 66, pp. 58–67, 1982, doi: 10.1111/j.1600-0404.1982.tb03129.x.

[66] S. İ. Alp, “İSTANBUL- MALTEPE İLÇESİNDE 18-60 YAŞ ARASI BİREYLERDE ESANSİYEL TREMOR PREVALANSI ve TÜRKİYE ESANSİYEL TREMOR PREVELANS ÇALIŞMALARININ ANALİZİ*,” https://dergipark.org.tr/tr/pub/iaaojh/issue/53610/742769#article_cite.

[67] A. H. Rajput, K. P. Offord, C. M. Beard, and L. T. Kurland, “Essential tremor

in Rochester, Minnesota: A 45-year study," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 47, pp. 466–470, 1984, doi: 10.1136/jnnp.47.5.466.

[68] J. Benito-León, F. Bermejo-Pareja, and E. D. Louis, "Incidence of essential tremor in three elderly populations of Central Spain," *Neurology*, vol. 64, pp. 1721–1725, May 2005, doi: 10.1212/01.WNL.0000161852.70374.01.

[69] E. D. Louis, "Essential tremor," 2000, *American Medical Association*. doi: 10.1001/archneur.57.10.1522.

[70] P. G. Bain *et al.*, "A study of hereditary essential tremor," *Brain*, vol. 117, pp. 805–824, Aug. 1994, doi: 10.1093/brain/117.4.805.

[71] "Handbook of Essential Tremor and Other Tremor Disorders."

[72] J. Parkinson, "An essay on the shaking palsy. 1817.," *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, vol. 14, Mar. 2002, doi: 10.1176/jnp.14.2.223.

[73] J. Benito-León, F. Bermejo-Pareja, J. M. Morales, S. Vega, and J. A. Molina, "Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain," *Movement Disorders*, vol. 18, pp. 389–394, Apr. 2003, doi: 10.1002/mds.10376.

[74] O. Dogu, E. D. Louis, S. Sevim, H. Kaleagasi, and M. Aral, "Clinical characteristics of essential tremor in Mersin, Turkey: A population-based door-to-door study," *J Neurol*, vol. 252, pp. 570–574, May 2005, doi: 10.1007/s00415-005-0700-8.

[75] E. D. Louis, B. Ford, S. Frucht, L. F. Barnes, M. X-Tang, and R. Ottman, "Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: A community-based family study," *Ann Neurol*, vol. 49, pp. 761–769, 2001, doi: 10.1002/ana.1022.

[76] A. F. Haerer, D. W. Anderson, and B. S. Schoenberg, "Prevalence of Essential Tremor: Results From the Copiah County Study," *Arch Neurol*, vol. 39, pp. 750–751, 1982, doi: 10.1001/archneur.1982.00510240012003.

[77] E. D. Louis *et al.*, "Differences in the Prevalence of Essential Tremor Among Elderly African Americans, Whites, and Hispanics in Northern Manhattan, Ny,"

Arch Neurol, vol. 52, pp. 1201–1205, 1995, doi: 10.1001/archneur.1995.00540360079019.

[78] H. Deng, W. Le, and J. Jankovic, "Genetics of essential tremor," 2007, *Oxford University Press*. doi: 10.1093/brain/awm018.

[79] F. J. Jiménez-Jiménez, H. Alonso-Navarro, E. García-Martín, O. Lorenzo-Betancor, P. Pastor, and J. A. G. Agúndez, "Update on genetics of essential tremor," Dec. 2013. doi: 10.1111/ane.12148.

[80] C. M. Tanner *et al.*, "Essential tremor in twins: An assessment of genetic vs environmental determinants of etiology," *Neurology*, vol. 57, pp. 1389–1391, Oct. 2001, doi: 10.1212/WNL.57.8.1389.

[81] E. D. Louis, "Etiology of essential tremor: Should we be searching for environmental causes?," Sep. 2001. doi: 10.1002/mds.1183.

[82] E. D. Louis, B. Ford, S. Frucht, L. F. Barnes, M. X-Tang, and R. Ottman, "Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: A community-based family study," *Ann Neurol*, vol. 49, pp. 761–769, 2001, doi: 10.1002/ana.1022.

[83] E. D. Louis, "Essential tremor," Feb. 2005. doi: 10.1016/S1474-4422(05)00991-9.

[84] E. D. Louis *et al.*, "Elevation of blood B-carboline alkaloids in essential tremor," *Neurology*, vol. 59, pp. 1940–1944, Dec. 2002, doi: 10.1212/01.WNL.0000038385.60538.19.

[85] E. D. Louis *et al.*, "Association between essential tremor and blood lead concentration," *Environ Health Perspect*, vol. 111, pp. 1707–1711, 2003, doi: 10.1289/ehp.6404.

[86] J. H. McAuley and C. D. Marsden, "Physiological and pathological tremors and rhythmic central motor control," 2000, *Oxford University Press*. doi: 10.1093/brain/123.8.1545.

[87] M. S. Lee, Y. D. Kim, J. H. Im, H. J. Kim, J. O. Rinne, and K. P. Bhatia, "123I-IPT brain SPECT study in essential tremor and Parkinson's disease,"

Neurology, vol. 52, pp. 1422–1426, Apr. 1999, doi: 10.1212/wnl.52.7.1422.

[88] E. D. Louis *et al.*, "Neuropathological changes in essential tremor: 33 Cases compared with 21 controls," *Brain*, vol. 130, pp. 3297–3307, 2007, doi: 10.1093/brain/awm266.

[89] E. D. Louis, "Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry," Jun. 2010. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70090-9.

[90] E. D. Louis, "Understanding essential tremor: Progress on the biological front," *Curr Neurol Neurosci Rep*, vol. 14, 2014, doi: 10.1007/s11910-014-0450-z.

[91] Y. Wang, R. K. Freund, and M. R. Palmer, "Potentiation of ethanol effects in cerebellum by activation of endogenous noradrenergic inputs," *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 288, pp. 211–220, 1999.

[92] H. C. Moises, B. D. Waterhouse, and D. J. Woodward, "Locus coeruleus stimulation potentiates Purkinje cell responses to afferent input: The climbing fiber system," *Brain Res*, vol. 222, pp. 43–64, Oct. 1981, doi: 10.1016/0006-8993(81)90939-2.

[93] J. E. Kralic *et al.*, "Genetic essential tremor in γ-aminobutyric acidA receptor α1 subunit knockout mice," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 115, no. 3, pp. 774–779, Mar. 2005, doi: 10.1172/JCI200523625.

[94] J. Málly, M. Baranyi, and E. S. Vizi, "Change in the concentrations of amino acids in CSF and serum of patients with essential tremor," *J Neural Transm*, vol. 103, pp. 555–560, 1996, doi: 10.1007/BF01273153.

[95] E. D. Louis, "Etiology of essential tremor: Should we be searching for environmental causes?," Sep. 2001. doi: 10.1002/mds.1183.

[96] E. D. Louis, "A new twist for stopping the shakes? Revisiting GABAergic therapy for essential tremor," *Arch Neurol*, vol. 56, pp. 807–808, Jul. 1999, doi: 10.1001/archneur.56.7.807.

[97] W. C. Koller, K. Busenbark, C. Gray, R. S. Hassanein, and R. Dubinsky, "Classification of essential tremor," 1992. doi: 10.1097/00002826-199204000-

00001.

[98] K. C. Brennan, E. C. Jurewicz, B. Ford, S. L. Pullman, and E. D. Louis, “Is essenmtial tremor predominantly a kinetic or a postural tremor? A clinical and electrophysiological study,” Mar. 2002. doi: 10.1002/mds.10003.

[99] C. Singer, J. Sanchez-Ramos, and W. J. Weiner, “Gait abnormality in essential tremor,” *Movement Disorders*, vol. 9, pp. 193–196, 1994, doi: 10.1002/mds.870090212.

[100] W. J. Lombardi, D. J. Woolston, J. W. Roberts, and R. E. Gross, “Cognitive deficits in patients with essential tremor,” *Neurology*, vol. 57, pp. 785–790, Sep. 2001, doi: 10.1212/WNL.57.5.785.

[101] W. G. Ondo, L. Sutton, K. Dat Vuong, D. Lai, and J. Jankovic, “Hearing impairment in essential tremor,” *Neurology*, vol. 61, pp. 1093–1097, Oct. 2003, doi: 10.1212/01.WNL.0000086376.40750.AF.

[102] G. Deuschl *et al.*, “Consensus statement of the Movement Disorder Society on tremor,” in *Movement Disorders*, Lippincott Williams and Wilkins, 1998, pp. 2–23. doi: 10.1002/mds.870131303.

[103] E. D. Louis, B. Ford, H. Lee, H. Andrews, and G. Cameron, “Diagnostic criteria for essential tremor: A population perspective,” *Arch Neurol*, vol. 55, pp. 823–828, Jun. 1998, doi: 10.1001/archneur.55.6.823.

[104] R. J. Elble, “The Essential Tremor Rating Assessment Scale,” 2016. [Online]. Available: www.jneurology.com

[105] R. Bhidayasiri, “Differential diagnosis of common tremor syndromes,” Dec. 2005. doi: 10.1136/pgmj.2005.032979.

[106] J. M. Walshe and M. Yealland, “Wilson’s disease: The problem of delayed diagnosis,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 55, pp. 692–696, 1992, doi: 10.1136/jnnp.55.8.692.

[107] W. C. Koller, “Dose-Response Relationship of Propranolol in the Treatment of Essential Tremor,” *Arch Neurol*, vol. 43, pp. 42–43, 1986, doi: 10.1001/archneur.1986.00520010038018.

[108] R. Pahwa and K. E. Lyons, “Essential tremor: Differential diagnosis and current therapy,” Aug. 2003, *Elsevier Inc.* doi: 10.1016/S0002-9343(03)00259-6.

[109] D. Jefferson, P. Jenner, and C. D. Marsden, “β- Adrenoreceptor antagonists in essential tremor,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 42, pp. 904–909, 1979, doi: 10.1136/jnnp.42.10.904.

[110] P. Dietrichson and E. Espen, “Effects of timolol and atenolol on benign essential tremor: Placebo-controlled studies based on quantitative tremor recording,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 44, pp. 677–683, 1981, doi: 10.1136/jnnp.44.8.677.

[111] S. Calzetti, L. J. Findley, M. A. Gresty, E. Perucca, and A. Richens, “Metoprolol and propranolol in essential tremor: a double-blind, controlled study.,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 44, pp. 814–819, 1981, doi: 10.1136/jnnp.44.9.814.

[112] W. C. Koller and B. Vetere-Overfield, “Acute and chronic effects of propranolol and primidone in essential tremor,” *Neurology*, vol. 39, pp. 1587–1588, 1989, doi: 10.1212/wnl.39.12.1587.

[113] T. A. Zesiewicz *et al.*, “Practice parameter: Therapies for essential tremor: Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology,” Jun. 2005. doi: 10.1212/01.WNL.0000163769.28552.CD.

[114] P. G. Wasielewski, J. M. Burns, and W. C. Koller, “Pharmacologic treatment of tremor,” in *Movement Disorders*, Lippincott Williams and Wilkins, 1998, pp. 90–100. doi: 10.1002/mds.870131316.

[115] K. L. Sullivan, R. A. Hauser, and T. A. Zesiewicz, “Essential tremor: Epidemiology, diagnosis, and treatment,” Sep. 2004. doi: 10.1097/01.nrl.0000138736.07840.b2.

[116] R. Pahwa *et al.*, “Double-blind controlled trial of gabapentin in essential tremor,” *Movement Disorders*, vol. 13, pp. 465–467, May 1998, doi: 10.1002/mds.870130315.

[117] W. Ondo, C. Hunter, K. D. Vuong, K. Schwartz, and J. Jankovic, “Gabapentin for essential tremor: A multiple-dose, double-blind, placebo-controlled trial,” *Movement Disorders*, vol. 15, pp. 678–682, 2000, doi: 10.1002/1531-

8257(200007)15:4<678::AID-MDS1012>3.0.CO;2-0.

[118] A. Gironell, J. Kuliscvsky, M. Barbanoj, D. Lopcz-Villegas, G. Heniández, and B. Pascual-Sedano, "A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor," *Arch Neurol*, vol. 56, pp. 475–480, 1999, doi: 10.1001/archneur.56.4.475.

[119] W. G. Ondo *et al.*, "Topiramate in essential tremor: A double-blind, placebo-controlled trial," *Neurology*, vol. 66, pp. 672–677, Mar. 2006, doi: 10.1212/01.wnl.0000200779.03748.0f.

[120] G. S. Connor, "A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor," *Neurology*, vol. 59, pp. 132–134, Jul. 2002, doi: 10.1212/WNL.59.1.132.

[121] R. Ceravolo, S. Salvetti, P. Piccini, C. Lucetti, G. Gambaccini, and U. Bonuccelli, "Acute and chronic effects of clozapine in essential tremor," *Movement Disorders*, vol. 14, pp. 468–472, 1999, doi: 10.1002/1531-8257(199905)14:3<468::AID-MDS1013>3.0.CO;2-M.

[122] H. Pakkenberg and B. Pakkenberg, "Clozapine in the treatment of tremor," *Acta Neurol Scand*, vol. 73, pp. 295–297, 1986, doi: 10.1111/j.1600-0404.1986.tb03279.x.

[123] E. D. Louis, "Clinical practice. Essential tremor.," *N Engl J Med*, vol. 345, pp. 887–91, Sep. 2001, doi: 10.1056/NEJMcp010928.

[124] D. I. Gunal, N. Afşar, N. Bekiroglu, and S. Aktan, "New alternative agents in essential tremor therapy: Double-blind placebo-controlled study of alprazolam and acetazolamide," *Neurological Sciences*, vol. 21, pp. 315–317, Oct. 2000, doi: 10.1007/s100720070069.

[125] C. Thompson, A. Lang, J. D. Parkes, and C. D. Marsden, "A double-blind trial of clonazepam in benign essential tremor," *Clin Neuropharmacol*, vol. 7, pp. 83–88, 1984, doi: 10.1097/00002826-198403000-00004.

[126] J. Jankovic, K. Schwartz, W. Clemence, A. Aswad, and J. Mordaunt, "A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate botulinum toxin type A in essential hand tremor," *Movement Disorders*, vol. 11, pp. 250–256,

1996, doi: 10.1002/mds.870110306.

[127] M. F. Brin *et al.*, “A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor,” *Neurology*, vol. 56, pp. 1523–1528, Jun. 2001, doi: 10.1212/WNL.56.11.1523.

[128] H. Teravainen, J. Huttunen, and P. Lewitt, “Ineffective treatment of essential tremor with an alcohol, methylpentynol,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 49, pp. 198–199, 1986, doi: 10.1136/jnnp.49.2.198.

[129] P. R. Schuurman *et al.*, “A Comparison of Continuous Thalamic Stimulation and Thalamotomy for Suppression of Severe Tremor,” *New England Journal of Medicine*, vol. 342, pp. 461–468, Feb. 2000, doi: 10.1056/nejm200002173420703.

[130] M. E. M. Elhassanien *et al.*, “Olfactory dysfunction in essential tremor versus tremor dominant Parkinson disease,” *Clin Neurol Neurosurg*, vol. 200, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106352.

[131] D. Lorenz and G. Deuschl, “Update on pathogenesis and treatment of essential tremor,” Aug. 2007. doi: 10.1097/WCO.0b013e3281e66942.

[132] E. D. Louis, “Essential tremors: A family of neurodegenerative disorders?,” 2009. doi: 10.1001/archneurol.2009.217.

[133] S. Brodoehl, C. Klingner, G. F. Volk, T. Bitter, O. W. Witte, and C. Redecker, “Decreased olfactory bulb volume in idiopathic Parkinson’s disease detected by 3.0-Tesla magnetic resonance imaging,” *Movement Disorders*, vol. 27, pp. 1019–1025, Jul. 2012, doi: 10.1002/mds.25087.

[134] D. M. Yousem, R. J. Geckle, W. B. Bilker, and R. L. Doty, “Olfactory bulb and tract and temporal lobe volumes. Normative data across decades,” in *Annals of the New York Academy of Sciences*, New York Academy of Sciences, 1998, pp. 546–555. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10624.x.

[135] S. Negoias, T. Hummel, A. Symmank, J. Schellong, P. Joraschky, and I. Croy, “Olfactory bulb volume predicts therapeutic outcome in major depression disorder,” *Brain Imaging Behav*, vol. 10, pp. 367–372, Jun. 2016, doi: 10.1007/s11682-015-9400-x.

[136] Y. Wu *et al.*, “Prevalence and clinical features of non-motor symptoms of essential tremor in Shanghai rural area,” *Parkinsonism Relat Disord*, vol. 22, pp. 15–20, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.10.617.

[137] A. Ghika, A. Kyrozis, C. Potagas, and E. D. Louis, “Motor and Non-motor Features: Differences between Patients with Isolated Essential Tremor and Patients with Both Essential Tremor and Parkinson’s Disease,” *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, vol. 5, p. 335, Aug. 2015, doi: 10.5334/tohm.248.

[138] B. Bayramoglu, Y. Erdal, R. G. Gozubatik Celik, T. Gunes, O. Yenidunya, and A. Sen, “Evaluation of olfactory functions in essential tremor,” *Dusunen Adam - The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, vol. 36, no. 4, pp. 216–221, 2023, doi: 10.14744/DAJPNS.2023.00227.

[139] P. Riederer, K. A. Jellinger, P. Kolber, G. Hipp, J. Sian-Hülsmann, and R. Krüger, “Lateralisation in Parkinson disease,” Jul. 2018, *Springer Verlag*. doi: 10.1007/s00441-018-2832-z.

[140] D. E. Hobson, “Asymmetry in parkinsonism, spreading pathogens and the nose,” Jan. 2012. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.06.011.

[141] N. Sobel *et al.*, “Odorant-induced and sniff-induced activation in the cerebellum of the human,” *Journal of Neuroscience*, vol. 18, pp. 8990–9001, Nov. 1998, doi: 10.1523/jneurosci.18-21-08990.1998.

[142] J. D. Mainland, B. N. Johnson, R. Khan, R. B. Ivry, and N. Sobel, “Olfactory impairments in patients with unilateral cerebellar lesions are selective to inputs from the contralesional nostril,” *Journal of Neuroscience*, vol. 25, pp. 6362–6371, Jul. 2005, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0920-05.2005.

[143] D. M. Yousem *et al.*, “Functional MR imaging during odor stimulation: Preliminary data,” *Radiology*, vol. 204, pp. 833–838, 1997, doi: 10.1148/radiology.204.3.9280268.

[144] E. D. Louis and E. C. Jurewicz, “Olfaction in essential tremor patients with and without isolated rest tremor,” *Movement Disorders*, vol. 18, pp. 1387–1389, Nov. 2003, doi: 10.1002/mds.10603.

[145] J. Benito-León, E. D. Louis, and F. Bermejo-Pareja, “Risk of incident Parkinson’s disease and parkinsonism in essential tremor: A population based study,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 80, pp. 423–425, Apr. 2009, doi: 10.1136/jnnp.2008.147223.

[146] F. Bermejo-Pareja, E. D. Louis, and J. Benito-León, “Risk of incident dementia in essential tremor: A population-based study,” *Movement Disorders*, vol. 22, pp. 1573–1580, Aug. 2007, doi: 10.1002/mds.21553.

[147] E. D. Louis and R. Ottman, “How familial is familial tremor? The genetic epidemiology of essential tremor,” 1996, *Lippincott Williams and Wilkins*. doi: 10.1212/wnl.46.5.1200.

[148] E. D. Louis and R. Ottman, “Study of possible factors associated with age of onset in essential tremor,” *Movement Disorders*, vol. 21, pp. 1980–1986, Nov. 2006, doi: 10.1002/mds.21102.

[149] J. S. Kim *et al.*, “Impact of tremor severity on cognition in elderly patients with essential tremor,” *Neurocase*, vol. 16, pp. 50–58, Feb. 2010, doi: 10.1080/13554790903193216.