T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

ESANSİYEL TREMOR HASTALARINDA ELEKTROFİZYOLOJİK TESTLERLE TESPİT EDİLEN OTONOM BOZUKLUKLARIN KOGNİTİF ETKİLENME İLE KORELASYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Dr. Eda Özsezen

İSTANBUL/2024

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

ESANSİYEL TREMOR HASTALARINDA ELEKTROFİZYOLOJİK TESTLERLE TESPİT EDİLEN OTONOM BOZUKLUKLARIN KOGNİTİF ETKİLENME İLE KORELASYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Dr. Eda Özsezen

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nevin Pazarcı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

"Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir"

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimleri ve bilgi birikimlerini bizimle paylaşan, tezimin fikir aşamasından yazılmasına kadar bana destek olan ve bu süreçte her türlü yardım ve desteği esirgemeyen, saygıdeğer hocam ve aynı zamanda tez danışmanım Doç. Dr. Nevin Kuloğlu Pazarcı'ya,

Uzmanlık eğitimimde bana bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı veren, kliniğimizin tüm uzman doktorlarına,

Zorlu asistanlık eğitimim süresince yanımda olan, bana her zaman destek olan ve çok keyifli zamanlar paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma,

EMG laboratuvarında çalıştığım süre zarfında, sabırla ve ilgiyle yardımlarını esirgemeyen elektrofizyoloji teknisyenlerimize,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım servis hemşirelerimize, sekreterimize ve tüm personelimize,

Tezime gönüllü olarak katılarak katkıda bulunmuş tüm hastalara ve gönüllü bireylere,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, varlıklarından güç aldığım canım aileme,

Hoşgörü ve anlayışıyla her zaman yanımda olan, sabrını ve sevgisini esirgemeyen hem asistanlık hem tez sürecimde çok büyük desteği olan, hayattaki şansım, yol arkadaşım sevgili eşim Dr. Osman Sinan Özsezen'e teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak "Hayatta en hakiki mürşit ilimdir." sözüyle bilime verdiği önemi her zaman vurgulamış olan Mustafa Kemal Atatürk'e benim yol gösterenim olduğu için teşekkür ediyor ve hayatımın sonuna kadar onun ilkelerinin yolundan gideceğime söz veriyorum.

Dr. Eda Özsezen

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ ..... **iv**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **v**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **v**

ÖZET ..... **vi**

ABSTRACT ..... **vii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. Tremor Tanımı 2

2.2. Tremor Sınıflaması ve Tipleri 2

2.2.1. İstirahat Tremoru 3

2.2.2. Aksiyon Tremorları 3

2.3. Esansiyel Tremor 5

2.3.1. Tanımı 5

2.3.2. Epidemiyoloji 6

2.3.3. Etiyoloji 7

2.3.3.1. Genetik Yatkınlık 7

2.3.3.2. Çevresel Faktörler 8

2.3.3.3. Nörokimyasal Faktörler 8

2.3.3.4. Yaş ve Etnik Faktörler 8

2.3.4. Patofizyoloji 8

2.3.4.1. Serebellar Dejenerasyon 8

2.3.4.2. Locus Seruleus Bağlantısı 9

2.3.4.3. Serebello-Talamo-Kortikal Döngü 9

2.3.4.4. GABAergik Mekanizmalar 9

2.3.4.5. Bazal Ganglia ve Serebellum Bağlantısı 10

2.3.4.5. Nöromelanin ve Demir 10

2.3.5. Klinik 10

2.3.5.1. Tanı Kriterleri 10

2.3.5.2. Esansiyel Tremor Ayırıcı Tanısı 11

2.3.5.3. Tremor Karakteristikleri 12

2.3.5.4. Semptomların Yayılımı ve İlişkiler 13

2.3.5.5. Hastalığın Seyri ve Progresyonu 13

2.3.6. Motor Olmayan Semptomlar 14

2.3.6.1. Bilişsel Semptomlar 14

2.3.6.2. Psikiyatrik Semptomlar 14

2.3.6.3. Duysal Semptomlar 14

2.3.6.4. Otonomik Tutulum 14

2.3.7. Medikal Tedavi 15
2.4. Otonom Sinir Sistemi 16
2.4.1. Otonom Sinir Sisteminin Klinik Değerlendirilmesi 18
2.4.2. Otonomik Fonksiyon Bozukluğu Araştırma Yöntemleri 19
2.4.2.1. Sempatik Deri Yanıtı (SDY) Analizi 19
2.4.2.2. R-R İnterval Değişkenliği (RRIV) Analizi 19
2.5. Kognitif Bozukluk 20
2.5.1. Kognitif Bozukluk Araştırılmasında Kullanılan Yöntemler 21
3. GEREÇ VE YÖNTEM 22
3.1. Hasta ve Kontrol Popülasyonu 22
3.2. R-R İnterval Varyasyon (RRIV) Testi 24
3.3. Sempatik Deri Yanıtı 25
3.4. Montreal Bilişsel Değerlendirme (MOBİD/MoCA) 26
3.6 İstatistiksel Analiz 26
5. TARTIŞMA 31
6. SONUÇ 33
7. KAYNAKLAR 34

SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

SİMGELER

Hz : Hertz
kHz : KiloHertz
IU : Uluslararası ünite
mg : Miligram
sn : Saniye
uV :Ultraviyole

KISALTMALAR

DaT : Dopamin taşıyıcı görüntüleme
ET : Esansiyel Tremor
EMG :Elektromiyografi
GABA : Gamma-aminobutirik asit
GPi : Globus pallidus internus
IPMDS : Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozukluğu Cemiyeti
İT : İntansiyonel tremor
LS : Locus-seruleus
MMSE :Mini Mental Durum Testi
MOBİD/MoCA. : Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği
MRG : Magnetik rezonans görüntüleme
OSS : Otonom sinir sistemi
PH : Parkinson hastalığı
RRIV : R-R İnterval Değişkenliği
SDY : Sempatik deri yanıtı
STN : Subtalamik nukleus

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Esansiyel Tremorda Medikal Tedavi.....16

Tablo 2. Merkezi otonomik ağ ve görevleri 17

Tablo 3. Demografik bilgiler 27

Tablo 4. R-R interval varyasyon analizi sonuçları.....28

Tablo 5. MOCA skorlarının karşılaştırılması 28

Tablo 6. Sempatik deri yanıtları sonuçları.....29

Tablo 7. SDY ve RRIV ile MOCA skorları arasındaki korelasyon.....30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Tremorda eksen 1 ve eksen 2 sınıflaması.....4

Şekil 2. Aktivasyon durumuna göre tremor sınıflaması 5

ÖZET

Özsezen, E, Esansiyel tremor hastalarında elektrofizyolojik testlerle tespit edilen otonom bozuklukların, kognitif etkilenme ile korelasyonunun araştırılması, Ümraniye Eğitim ve araştırma hastanesi Nöroloji anabilim dalı uzmanlık tezi, İstanbul, 2024

Amaç: Bu çalışmada Esansiyel tremor (ET) hastalarında otonom disfonksiyonları ve kognitif etkilenmeleri değerlendirmek ve korelasyonunu araştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmaya 38 ET hastası ve 35 sağlıklı gönüllü alındı. Otonom sinir sisteminin elektrofizyolojik değerlendirmesi için sempatik deri yanıtı (SDY) ve R-R interval varyasyon analizi testleri yapıldı. Aynı zamanda kognitif fonksiyon değerlendirmesi için Montreal Bilişsel Değerlendirme ölçeği tüm gönüllülere uygulandı.

Bulgular: Hasta grubunda kontrol grubuna göre hem üst hem alt ekstremitelerde median ve tibial sinir SDY latansı daha uzun, amplitüdleri düşük bulundu. Bu parametrelerden iki yanlı median ve tibial SDY latansları ile sağ tibial SDY amplitüdündeki fark istatistiksel olarak anlamlılığa sahipti. ($p<0.05$) İstirahat ve derin solumada RRIV hastalarda kontrole göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel bir anlamlılık tespit edilemedi.. Hastalarda sağlıklı gönüllülere göre, MoCA skorları istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. Testin alt başlıklarına bakıldığında bu farkın özellikle görsel mekansal/yürütücü işlevler ve dil fonksiyonunda olduğu görüldü. Hasta ve kontrol gruplarında SDY ve RRIV ile MoCA arasında herhangi bir korelasyon izlenmedi. MoCA testinin iki grup arasında anlamlı farklı olan alt başlıkları ile de bir korelasyon saptanmadı.

Sonuç: ET hastalarında otonom disfonksiyon ve kognitif işlev bozukluğu vardır. Ancak bu iki fonksiyon bozukluğu arasında korelasyon yoktur.

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

ABSTRACT

Ozsezen, E, Investigation of Autonomic Dysfunctions Detected by Electrophysiological Tests in Essential Tremor Patients and Their Correlation with Cognitive Impairment

Aim: This study aimed to evaluate autonomic dysfunctions and cognitive impairments in Essential Tremor (ET) patients and investigate their correlation.

Materials and Methods: A total of 38 ET patients and 35 healthy volunteers were included in the study. Electrophysiological assessment of the autonomic nervous system was performed using sympathetic skin response (SSR) and R-R interval variation analysis tests. Additionally, cognitive function assessment was conducted using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale for all participants.

Results: In the patient group, compared to the control group, median and tibial nerve SSR latencies were longer, and amplitudes were lower in both upper and lower extremities. The difference in bilateral median and tibial SSR latencies and right tibial SSR amplitude was statistically significant ($p < 0.05$). Although RR interval variation was lower in patients during rest and deep breathing compared to controls, statistical significance was not detected. MoCA scores were significantly lower in patients compared to healthy volunteers. Subgroup analysis revealed that this difference was particularly prominent in visual-spatial/executive functions and language function. No correlation was observed between SSR, RR interval variation, and MoCA in both patient and control groups.

Conclusion: Autonomic dysfunction and cognitive impairment are present in ET patients. However, there is no correlation between these two dysfunctions.

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

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Esansiyel Tremor (ET) istemli hareket sırasında ortaya çıkan postüral/kinetik tremorla karakterize en sık görülen hareket bozukluğudur. ET, her yaşta görülebilir, ancak prevalansı yaşla birlikte artar (19). Otozomal dominant geçişli kalıtsal bir hastalık olduğu belirtilmekle birlikte bazı ailelerde poligenik geçiş özellikleri de sergilemektedir (24).

ET monosemptomatik, motor karakteri olan bir durum olarak düşünülürken, son zamanlarda ET'nin atipik ve motor olmayan özellikleri gündeme gelmiştir. Yapılan pek çok çalışmada, hasta grubunda serebellar, davranışsal semptomlar, hafif kognitif bozukluklar ve aynı zamanda nöropsikolojik testlerde daha başarısızlık tanımlanmıştır (54). Tüm bunların sonucunda ET motor karakterinin yanında motor olmayan (non-motor) özellikleri de barındıran nörodejeneratif bir hastalık olarak kabul görmeye başlamıştır.

Bu çalışmada ET hastalığının nörodejeneratif bir hastalık olduğu yönündeki bulguları pekiştirmek için ET hastalarında non-motor bulgular olan kognitif etkilenme ve elektrofizyolojik testlerle otonomik fonksiyonların değerlendirilmesini ve bunlar arasında korelasyonun gösterilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tremor Tanımı

Tremor, herhangi bir vücut bölümünün ritmik ve istemsiz osilasyonlarını ifade eden bir nörolojik hareket bozukluğu olarak kabul edilir. Agonist ve antagonist kas gruplarının senkron veya asenkron kasılmaları sonucu oluşan bu titreme fenomeni, erişkinler arasında oldukça yaygındır. Kuzey Amerika'da 65 yaş üstü popülasyonda %43,5 gibi yüksek bir prevalansa sahipken, Türkiye'de yetişkin bireylerde %14'e kadar çıktığı bildirilmiştir (1,2). Ancak, hafif semptomlara sahip olan hastaların çoğu tıbbi yardım aramadığı için gerçek prevalansı tam olarak tahmin etmek zordur.

Tremor, diğer hiperkinetik hareket bozukluklarından, tekrarlayıcı, stereotipik, düzenli amplitüd ve frekansta olması bakımından ayrılır. Klinik seyrinde büyük bir çeşitlilik gösterebilir, hafif formlardan günlük yaşam aktivitelerini etkileyen formlara kadar tremorun etyolojisi ve fenotipi oldukça çeşitlidir ve bu nedenle tanı koyma süreci karmaşık olabilir.

Tremorların sınıflandırılması için Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozukluğu Cemiyeti (IPMDS) tarafından 2018 yılında yayınlanan Tremor Klasifikasyonu Konsensus Raporu kullanılmıştır. Bu sınıflandırmada tremor, iki eksende incelenir: eksen 1, klinik özellikler, hastanın tıbbi öyküsü, laboratuvar bulguları ve görüntüleme sonuçlarını içerirken; eksen 2, etiyolojiyi incelemektedir (3).

2.2. Tremor Sınıflaması ve Tipleri

Tremorlar, fenomenoloji, dağılım, frekans veya etiyoloji temelinde sınıflandırılabilirler. Temel olarak, tremorlar iki ana kategoriye ayrılır: İstirahat Tremoru ve Aksiyon Tremorları.

2.2.1. İstirahat Tremoru

İstirahat tremoru, etkilenen vücut bölümünün yer çekimine karşı tamamen desteklendiği ve aktif olarak kasılmazken mevcut olan tremor tipleridir. Bu tremor, yürüme gibi genel hareket sırasında ve zihinsel stres ile belirginleşebilir. İstirahat tremoru, istemli kas kasılması ve hedefe yönelik hareket esnasında kaybolur (4).

2.2.2. Aksiyon Tremorları

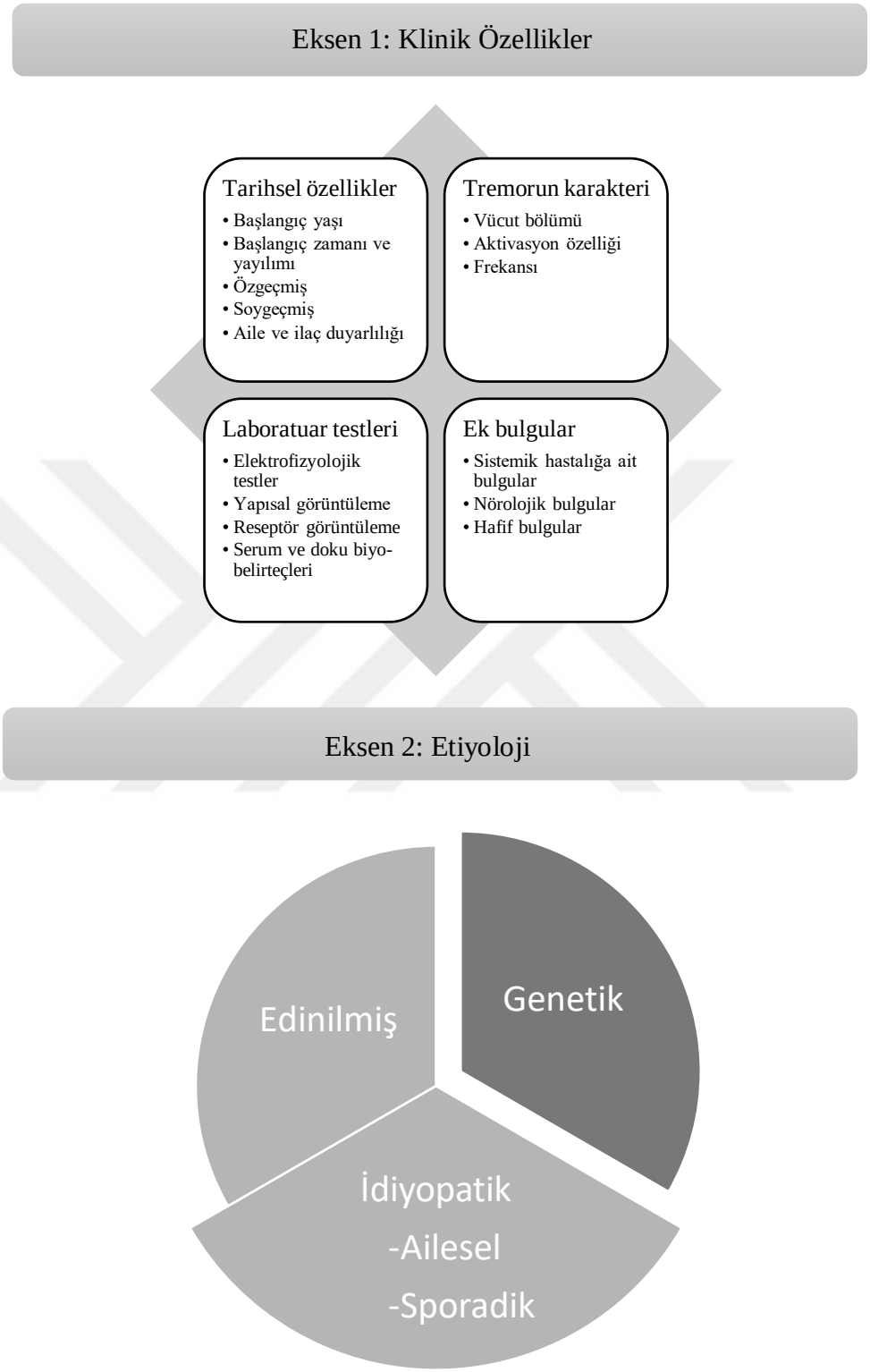
Aksiyon tremorları, kasların istemli kasılması sırasında meydana gelir. Bu kategori içerisinde üç farklı bileşen bulunur.

Postural Tremor (Pozisyonel Tremor): İstemli olarak bir pozisyonu korurken ortaya çıkar. Örneğin, ellerin gergin bir şekilde öne uzatılması sırasında gözlenir (4).

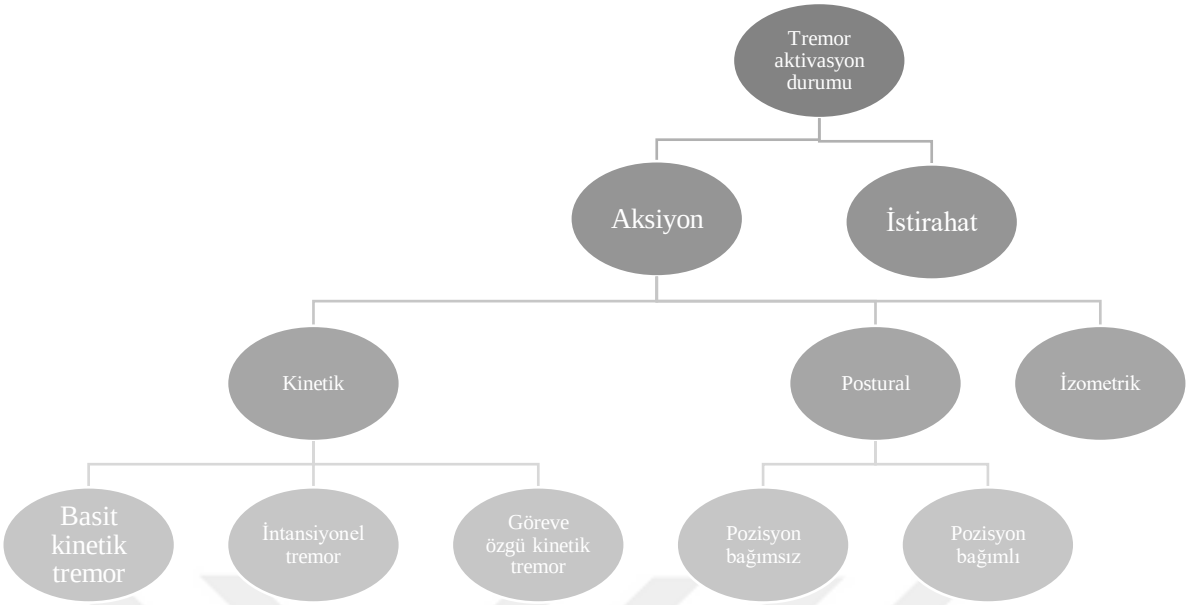
Kinetik Tremor (Hareket Tremoru): Hareket sırasında meydana gelir. Başlangıçta (inisiyal), hareket esnasında (dinamik) veya hareketin sonuna doğru (intansiyonel) ortaya çıkabilir. Bu tür tremorlar, belirli görevler sırasında da görülebilir. Örneğin, bir bardaktan diğerine su aktarma, kaşıkla su içme, parmak burun testi, spiral çizme veya isim yazma gibi görevlerle değerlendirilebilir. İntansiyonel tremor ise kinetik tremorun özel bir türüdür ve hareketin sonuna doğru amplitüdünde artış gösterir. Bu tür tremorlar, serebellar patolojilerle ilişkilendirilebilir (4).

İzometrik Tremor (Statik Tremor): Kasların sabit bir objeye karşı uyguladığı kas kasılmaları sonucu meydana gelir. Örneğin, eller yumruk yapıldığında veya bir duvar itilirken görülebilir. Ek olarak, görev spesifik tremorlar da bu kategoride yer alır ve oldukça belirli beceriler sırasında ortaya çıkar, örneğin piyano çalma veya yazı yazma gibi (4).

Bu sınıflandırma, tremorların temel özelliklerine ve nedenlerine göre yapılmıştır. IPMDS tarafından önerilen sınıflandırma ise tremorların tanı ve sınıflandırılmasında birinci eksende, hastanın başlangıç yaşından itibaren vücut bölgelerindeki dağılımı, aktivasyon durumu ve frekans gibi klinik özelliklere odaklanılırken, ikinci eksende etiyolojik nedenler incelenir. Bu, tremorların çeşitliliği ve nedenlerini daha iyi anlamamıza yardımcı olur (3).



Şekil 1. Tremorda eksen 1 ve eksen 2 sınıflaması (IPMDS konsensus kararlarından alınarak yenilenmiştir)



Şekil 2. Aktivasyon durumuna göre tremor sınıflaması (IPMDS konsensus kararlarından alınarak yenilenmiştir)

2.3. Esansiyel Tremor

2.3.1. Tanımı

Esansiyel Tremor (ET), postural ve kinetik özellikleri belirgin bir şekilde gösteren, ilerleyici, kronik bir nörolojik hastalıktır. Genellikle üst ekstremitede ortaya çıksa da alt ekstremite, baş ve ses tremoru gibi diğer bölgeleri de etkileyebilir. ET'nin frekansı genellikle 4-12 Hz arasında değişir ve en yaygın görülen tremor türüdür (5). Ancak, tanı koyma konusunda bazen yanılmalar olabilir ve hastalar %30 ila %50 oranında yanlış teşhis alabilirler (6).

Tremor terimi tarihsel olarak antik çağlara dayansa da "esansiyel tremor" terimi daha yakın dönemlerde kullanılmaya başlanmıştır. Bu terim, 1874 yılında Pietro Buressi tarafından önerilmiş ve "tremore semplice essenziale" olarak adlandırılmıştır. Daha sonra Edoardo Maragliano, erken yaşta başlayan ve aile öyküsü olan vakalara "tremore essenziale congenito" terimini önermiştir. Anton Nagy ise "essentieller tremor" terimini ilk kez kullanmıştır (7).

Esansiyel Tremor, üst ekstremitede en belirgin şekilde görülen bir distal aksiyon tremoru olarak kendini gösterir. Bu hastalığın temel nörolojik belirtilerinden biri, üst ekstremitede veya diğer etkilenen bölgelerde ortaya çıkan aksiyon tremorudur. Hastalık, günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkileyebilir, örneğin araç kullanma, yazı yazma ve yemek yeme gibi temel faaliyetlerde beceri kaybına yol açabilir. Ayrıca, ET'ye eşlik eden psikososyal sorunlar da sıkça görülür, bu sorunlar arasında depresyon, kaygı ve sosyal fobi gibi durumlar bulunabilir (8,9,10).

Esansiyel Tremor, birden çok etyolojiye sahip, heterojen bir nörodejeneratif hastalıklar grubu olarak kabul edilir. Hastalığın klinik çeşitliliği, etyolojiye ve etkilenen yolakların derecesine bağlı olarak değişebilir. Tanı kriterleri zaman içinde gözden geçirilmiş ve iki ana başlık altında değerlendirilen "esansiyel tremor" ve "esansiyel tremor plus" tanıları ortaya konmuştur (11).

2.3.2. Epidemiyoloji

ET, her yaşta görülebilir, ancak prevalansı yaşla birlikte artar. Dünya genelinde yaklaşık 24.9 milyon kişinin ET'den etkilendiği tahmin edilmektedir (19). 2010 yılında yapılan bir meta-analiz, ET'nin genel populasyondaki prevalansını %0.9 olarak göstermiştir. Ancak, 65 yaş üstü bireylerde bu oran %4.6'ya, 95 yaş üstü bireylerde ise %21.7'ye yükselmektedir (20). Daha yeni bir çalışma, genel populasyonda ET prevalansını %0.32 olarak rapor etmiştir (19). Türkiye'deki bir çalışmada, 40 yaş üzeri kişilerde ET prevalansı %4 olarak bulunmuş ve yaşla birlikte arttığı gözlemlenmiştir (21).

ET'nin başlangıç yaşı bimodal dağılım gösterir ve en yüksek insidans 2. ve 6. dekadlarda görülür. Cinsiyet dağılımı konusunda farklı sonuçlar bulunsa da bazı çalışmalarda erkeklerde prevalansın arttığı bildirilmiştir (20,22,23).

Ülkeler arasında ET prevalansı büyük farklılıklar gösterebilir. Meta-analiz verileri, ET prevalansının farklı etnik gruplarda, toplum yaş ortalamalarında ve metodolojik farklılıklarda kaynaklandığına işaret etmektedir (20).

2.3.3. Etiyoloji

ET'nin etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır ve birden fazla faktörün bir araya gelerek hastalığın gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

2.3.3.1. Genetik Yatkınlık

Aile öyküsü, ET gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir. Yapılan çalışmalar, ET'nin aile içinde daha sık görüldüğünü ve birinci derece akrabalarda hastalığın daha yaygın olduğunu göstermektedir. Monozigotik ikizler arasındaki konkordans oranlarının dizigotik ikizlere göre daha yüksek olması, genetik faktörlerin ET gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Ancak, ET'ye neden olan spesifik bir gen henüz tanımlanamamıştır (24,25).

ET hastalarında yapılan soyağacı çalışmalarında otozomal dominant kalıtım paterninin olduğu gözlenmiştir. Hastalarda birden fazla gen ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim sonucu ET oluştuğu düşünülmektedir (23, 89). Buna ek olarak, otozomal resesif ve X'e bağlı kalıtım olasılığı da göz ardı edilemez (24, 37, 90).

Esansiyel tremorun (ET) etyopatogenezinde genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığını öne süren ve olası genetik belirteçlere yönelik araştırmaların devamını teşvik eden birçok rapor bulunmaktadır. ET'li ailelerde yapılan bağlantı çalışmaları, ailesel ET için 4 gen/lokus tanımlamıştır, ancak sorumlu genler tanımlanamamıştır. Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında ET ile ilişkili çeşitli varyantlar tanımlanmış, ancak bunların hiçbiri replikasyon çalışmalarında doğrulanamamıştır. Ek olarak, aday varyantlar için gerçekleştirilen vaka-kontrol ilişkilendirme çalışmaları, herhangi bir geni ET riskiyle ikna edici bir şekilde ilişkilendirememiştir. Exome çalışmalarında, birkaç genin ailesel ET ile ilişkisi tanımlanmış ancak bunların yalnızca tekil ailelerde bulunup, diğer ailelerde veya diğer popülasyonlarda bulunmaması; özel polimorfizmler olabileceklerini düşündürmüştür ve sonuçta ET'den sorumlu genlerin araştırılması halen devam etmektedir (91).

2.3.3.2. Çevresel Faktörler

Çevresel faktörlerin ET gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalar, ağır metallerin (örneğin, mangan, kurşun, civa) ve pestisitlerin ET riskini artırabileceğini öne sürmektedir. Bu toksinlere maruziyetin, sinir sistemi üzerinde olumsuz etkilere yol açabileceği ve titremeleri tetikleyebileceği düşünülmektedir (26,27,28).

2.3.3.3. Nörokimyasal Faktörler

Bazı nörokimyasal faktörlerin, ET patofizyolojisine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Özellikle dopamin ve GABA (gamma-aminobutirik asit) gibi nörotransmitterlerin ET'de bozukluklara yol açabileceği öne sürülmüştür. Dopamin reseptörleriyle ilişkilendirilen varyantlar ve GABA reseptörlerindeki değişiklikler, ET riski ile ilişkilendirilmiştir (29,30).

2.3.3.4. Yaş ve Etnik Faktörler

Yaş, ET için önemli bir risk faktörüdür. İncelenen veriler, ET insidansının yaşla birlikte arttığını ve genellikle orta yaşlarda başladığını göstermektedir (31). Ayrıca, etnik kökenin ET riskini etkileyebileceği de belirtilmektedir. Bazı çalışmalar, belirli etnik gruplarda ET prevalansının diğerlerine göre daha yüksek veya düşük olduğunu göstermektedir (32).

2.3.4. Patofizyoloji

Esansiyel Tremor (ET), nörolojik bir bozukluk olup, patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış bir konudur. Ancak yapılan araştırmalar, ET'nin nöropatolojik ve nörofizyolojik değişikliklerle ilişkilendirildiğini göstermektedir.

2.3.4.1. Serebellar Dejenerasyon

ET vakalarının çoğunda postmortem çalışmalarda serebellar dejeneratif değişikliklerin olduğu bulunmuştur (33). Bu değişiklikler, Purkinje hücrelerinin kaybını içerir ve Bergmann glial hücrelerinde artış, torpedo hücrelerin (purkinje hücrelerinin strese karşı kısmen dejeneratif, kısmen rejeneratif tepkisi sonucunda proksimal aksonlarında fusiform şişlikler gözlenen tipi) oluşumu gibi özellikleri içerir. Serebellumun bu tip dejenerasyonu, ET'nin patofizyolojisinin bir parçası olarak kabul edilir (33).

2.3.4.2. Locus Seruleus Bağlantısı

Lokus seruleus (LS), merkezi sinir sisteminde norepinefrinin kaynağıdır ve ana efferent bağlantılarını Purkinje hücrelerine yönlendirilir. LS-serebellar bağlantılar, Purkinje hücrelerinin normal inhibitör fonksiyonu için önemlidir. Lokus seruleus'ta meydana gelen lezyonlar, purkinje hücreleri aracılığıyla çıkan inhibitör GABA seviyelerinin azalmasına neden olur, bu da ET hastalarında gözlemlenen belirtilerle ilişkilendirilir. Ayrıca postmortem çalışmalarda %25 kadar hasta LS düzeyinde Lewy cisimciği bulunan serebellumun korunduğu tip olarak tanımlanmıştır. ET olgularında, substantia nigrada patolojik değişikliklere rastlanmamıştır (33). LS'de Lewy cisimciği görülen grupta yer alan ET hastalarının daha ileri yaşta olduğu ve aile öyküsünün daha fazla negatif kaldığına dikkat çekilmiştir.

2.3.4.3. Serebello-Talamo-Kortikal Döngü

Nörogörüntüleme çalışmaları, ET hastalarında serebellum, talamus ve motor korteks arasındaki döngülerin etkin olduğunu göstermektedir. Bu döngülerin aktivasyonu, tremor oluşumunda rol oynar (21,33-38).

2.3.4.4. GABAergik Mekanizmalar

GABA inhibitör bir nörotransmitterdir ve merkezi sinir sistemindeki GABAergik durumu iyileştirmek, ET tedavisinde kullanılan birçok ilacın dayandığı bir noktadır (33). GABA A reseptör alfa 1 subünit geni nakavt fareler, ET'de genetik bir hayvan modeli olarak önerilmiştir (30).

2.3.4.5. Bazal Ganglia ve Serebellum Bağlantısı

Esansiyel Tremorlu hastalarda, bazal ganglia, serebellum, talamus ve motor korteksi içeren bazal ganglia-serebello-talamo-kortikal ağın anormal aktivitesi ortaya çıkar. Motor korteks, talamus, STN (Subtalamik Nükleus) ve GPi (Globus pallidus internus) yapılarına yapılan nöroşirurjikal müdahaleler ET tremorunun baskılanmasında başarılı sonuçlar vermiştir (40).

2.3.4.5. Nöromelanin ve Demir

Dopaminerjik nöronların kaybı ve nöromelanin pigmentinin azalması, Parkinson hastalığı ve Esansiyel Tremorun patofizyolojik süreçlerinde önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle dopamin, nöromelanin ve demir arasındaki denge, hastalığın patofizyolojisinde etkilidir (38). Çalışmaların çoğunluğunda kontrollere kıyasla klasik ET tablosu olan hastalarda striatal dopaminerjik belirteçlerde anlamlı bir azalma bulunmamıştır; aksine, atipik tremoru (örn. tek taraflı veya istirahat bileşeninin varlığı) ve/veya ek ılımlı parkinson belirtileri (örn. hafif rijidite veya bradikinezi) olan hastalarda dopamin taşıyıcı görüntüleme (DaT), ET ve Parkinson hastalığı arasındaki karışık bölgeyi vurgulamıştır. Atipik özelliklere ve ilave parkinson belirtilerine sahip bazı hastalar, Parkinson hastalığı olanlarla kıyaslanabilir striatal DaT azalmaları göstermiş ve genellikle birkaç ay veya yıl sonra aşikar PH'ye dönüşürken, normal striatal DaT'si olan hastalar aynı süre boyunca tremor fenotiplerini korumuştur (92).

2.3.5. Klinik

Esansiyel Tremor (ET), aksiyon tremoru ile karakterize olan ve genellikle üst ekstremitelerde görülen bir nörolojik bozukluktur.

2.3.5.1. Tanı Kriterleri

IPMDS (International Parkinson and Movement Disorder Society) Tremor Çalışma Grubu tarafından 2018 yılında önerilen konsensus raporuna göre, ET'nin tanı kriterleri şu şekildedir:

1. Bilateral Üst Ekstremitede Aksiyon Tremoru: ET tanısı, bilateral üst ekstremite aksiyon tremorunun varlığına dayanır. Aksiyon tremoru, ellerin hareketleri sırasında ortaya çıkan titremeyi ifade eder.

2. Ek Nörolojik Bulguların Eşlik Etmemesi: ET tanısı için, ek nörolojik bulguların (örneğin, bilişsel bozukluklar, distoni, ataksi veya parkinsonizm gibi) bulunmaması gereklidir.

3. Diğer Lokalizasyonlarda Tremorun Olabilmesi: ET, sadece üst ekstremitelerde değil, aynı zamanda baş, ses ve diğer ekstremitelerde de aksiyon tremoruyla birlikte görülebilir.

4. En Az 3 Yıl Süreyle Sürmesi: ET tanısı konabilmesi için tremorun en az 3 yıl boyunca devam etmesi gereklidir. Bu süre, hastalığın ilerlemesi veya başka nörolojik bulguların ortaya çıkma ihtimalini azaltmaya yöneliktir.

Yeni konsensus raporunda, ET'nin etyolojik, patofizyolojik ve klinik açıdan heterojen bir sendrom olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, ET Plus adı verilen ve ET tanı kriterlerini karşılayan, ancak hafif ek nörolojik bulguları olan hastalar da tanımlanmıştır (3).

2.3.5.2. Esansiyel Tremor Ayırıcı Tanısı

Esansiyel Tremor (ET), titremenin yaygın bir nedeni olsa da bazen diğer nörolojik durumlarla karışabilir. Bu nedenle ET tanısı koymak veya ayırt etmek için bir dizi ayırıcı tanı yapılması gerekebilir. ET'nin ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken bazı önemli faktörler şunlardır:

Parkinson Hastalığı (PH) ile ET arasındaki ayrım zor olabilir, çünkü her iki durumda da hareketle artan titreme görülebilir. Ancak, Parkinson Hastalığı tipik olarak tremor dışında diğer nörolojik belirtilerle ilişkilidir. Ayrıca, nörolojik muayene sırasında belirgin bulgulara sahip hastalarda Parkinson Hastalığı düşünülmelidir (12).

Distoni, Esansiyel Tremor ile karıştırılabilecek bir başka durumdur. Distonik tremor, genellikle değişken frekanslı ve düzensiz amplitüdlüdür. Tremorun etkilenen vücut kısmı anormal distonik kasılmaların çekme yönüne karşı bir pozisyona

getirildiğinde ortaya çıktığı ve vücut kısmı distoninin olduğu tarafa konumlandığında azaldığı veya kaybolduğu gösterilerek ET'den ayırt edilebilir. Ayrıca distonik tremoru ET'den ayırt etmek, hastanın postürünü değiştiren ve spesifik bir sıfır noktası olarak adlandırılan bir pozisyona ihtiyaç duyan bir distonik hareketi olduğunu tespit etmekle mümkün olabilir (13,14).

Özellikle antidepresanlar, antipsikotikler, lityum, immunsüpresanlar, kafein, kokain gibi bazı ilaç ve toksinler tremora neden olabilir. Hastaların ilaç ve toksin maruziyeti hakkında ayrıntılı bir öykü alınmalıdır (15,16,17).

Hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, hipomagnezemi, hipoglisemi ve diğer metabolik bozukluklar, tremor nedeni olabilir. Bu nedenle, kan testleri ile ilgili metabolik ve hormonal bozuklukların dışlanması önemlidir.

Multipl Skleroz, Nörosifiliz, Nörobruselloz ve diğer serebellar bozukluklar, tremor nedeni olabilir. MRG gibi görüntüleme yöntemleri bu tür bozuklukları teşhis etmek için kullanılabilir (18).

Charcot-Marie-Tooth hastalığı, Guillain-Barre Sendromu, spinal musküler atrofi ve diğer periferik nöropatiler de tremora neden olabilir.

Psikojenik tremor, duygusal nedenlerden kaynaklanan bir titreme türüdür; psikiyatrik bir değerlendirme gerektirebilir.

Esansiyel Tremor'un ayırıcı tanısı, hastanın öyküsünün, nörolojik muayenenin ve gerektiğinde laboratuvar testlerinin dikkatlice değerlendirilmesini gerektirir. Böylece ET'nin diğer nörolojik durumlarla karışması önlenebilir ve doğru tedavi seçimi kolaylaşır.

2.3.5.3. Tremor Karakteristikleri

ET'li hastalarda görülen tremor, bilateral üst ekstremite aksiyon tremoru ile kendini gösterir. Tremor, genellikle bilekte fleksiyon-ekstansiyon ve/veya parmaklarda abduksiyon/adduksiyon hareketi şeklinde ortaya çıkar (23,41). Bu tremor tipi simetrik başlayabilir, ancak her zaman simetrik olması gereken bir kural değildir (23,42). Genellikle 7-10 Hz frekansta olmasına rağmen, 4-12 Hz aralığında değişebilir.

Tremor frekansı genellikle duygusal ve çevresel faktörlerden etkilenmez (23,43). Bazı çalışmalar, yaşla birlikte tremor frekansının azaldığını göstermiştir (41,44).

Tremorun amplitüdü, kliniğin şiddetini belirleyen ana faktörlerden biridir. Amplitüd, inspeksiyonda zayıf ve belirsizden, günlük işlevleri ciddi şekilde etkileyebilecek kadar büyük olabilen bir dizi şekilde değişebilir. Yorgunluk, kafein/alkol tüketimi, stres, konsantrasyon durumu ve yüksek ısı gibi faktörlere bağlı olarak amplitüd dalgalanabilir (23,43).

2.3.5.4. Semptomların Yayılımı ve İlişkiler

ET'li hastaların yaklaşık %20'sinde İntansiyonel Tremor (İT) da görülebilir. İntansiyonel Tremor, aksiyon esnasında hedefe yaklaşırken ortaya çıkar ve özellikle üst ekstremitede yaygındır (45).

Üst ekstremitede başladığı gibi alt ekstremitede (%20), başta (%35), çene (%7,5), yüz ve gövde (%5) tremoru da ET hastalarında eşlik edebilir. Bu anatomik yayılım, yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişebilir (5,46). Örneğin, baş tremoru kadınlarda daha yaygınken (47,48), izole üst ekstremite tutulumu genç yaşta başlayan hastalarda daha sık görülebilir (49).

2.3.5.5. Hastalığın Seyri ve Progresyonu

Esansiyel Tremor'un seyri, hastalık süresi ve şiddeti ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalar, tremor şiddetinin yaşla birlikte ve hastalık süresi ile arttığını göstermektedir (23,44,50,51). Bazı çalışmalar, erkeklerin daha yüksek tremor şiddeti bildirdiğini gösterse de bu konuda çelişkili sonuçlar da bulunmaktadır (52).

ET, genellikle progresif bir hastalık olarak kabul edilir. Prospektif longitudinal çalışmalarda, tremor şiddetinde yıllık %3.1-%5.3 artış saptanmıştır (52). Ancak, hastaların %20-30'unda progresyon gözlenmemiştir (51). Progresyon hızı, başlangıç yaşı, hastalık süresi, yaş ve aile öyküsü gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir (23,44,50,51).

2.3.6. Motor Olmayan Semptomlar

Esansiyel Tremor (ET), yaygın olarak bir motor hastalık olarak düşünülse de son zamanlarda yapılan araştırmalar, hastaların motor semptomlarının ötesinde çeşitli motor olmayan semptomlara sahip olabileceğini göstermektedir. Bu semptomlar, hastaların yaşam kalitesini ve günlük yaşam aktivitelerini etkileyebilir (53,54).

2.3.6.1. Bilişsel Semptomlar

ET hastalarında bilişsel değişikliklerin olduğu gözlemlenmiştir. Bu değişiklikler özellikle yürütücü işlevler, bellek, yakın hafıza ve dikkatle ilişkilendirilmiştir. Serebellar bilişsel sendrom gibi belirli bilişsel sorunlar yaşanabilir. Yapılan bazı araştırmalar, ET hastalarının bilişsel yeteneklerinin yaşa uygun kontrol grubuna göre daha zayıf olduğunu göstermiştir (53).

2.3.6.2. Psikiyatrik Semptomlar

ET hastalarının depresif semptomlara daha yatkın olduğu ve depresyon prevalansının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür (55). Ayrıca, anksiyete semptomları da ET hastalarında sıkça gözlemlenen psikiyatrik semptomlardır. Bu semptomlar, hastaların günlük yaşamlarını olumsuz etkileyebilir (38,56).

2.3.6.3. Duysal Semptomlar

ET hastaları arasında duysal semptomlar da rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, yüksek frekansta sensörinöral işitme kaybının olabileceği ve kohlear tip işitme kaybının bazı hastalarda görülebileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, ET'li hastalarda koku kaybı ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (54,57).

2.3.6.4. Otonomik Tutulum

ET hastalarında otonomik disfonksiyon belirtileri de gözlemlenmiştir. Özellikle sempatik disfonksiyonun belirgin olduğu çalışmalar bulunmaktadır. Bu disfonksiyon, günlük yaşam aktivitelerinin bozulmasına ve anksiyete ile depresyon eğiliminin artmasına neden olabilir (59).

Motor olmayan semptomlar, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir ve hastalığın sadece motor semptomlarla sınırlı olmadığını gösterir. Bu semptomlar, ET hastalarının daha kapsamlı bir yaklaşım ve tedavi gereksinimini vurgular.

2.3.7. Medikal Tedavi

ET tedavisi, medikal ve cerrahi tedavi olmak üzere iki temel kategoride incelenir. Medikal tedaviler, semptomları hafifletmek ve yaşam kalitesini artırmak için kullanılırken, cerrahi seçenekler daha ciddi vakalarda düşünülebilir.

Propranolol, ET'nin tedavisinde sıklıkla kullanılan bir beta-adrenerjik reseptör blokeridir. ET semptomlarını hafifletmek için etkili bir seçenektir. Yan etkileri arasında bronkospazm ve bradikardi yer alır (60).

Primidon, bir antikonvülzan ilaçtır ve ET tedavisinde kullanılır. Başlangıç dozu düşük tutulur ve tolere edilebildiği kadar artırılır (61). ET semptomlarını kontrol etmede propranolole benzer bir etkinlik gösterebilir (62). Yan etkileri arasında sedasyon ve akut toksik reaksiyonlar bulunabilir (61).

Topiramat da bir antikonvülzan ilaçtır ve ET tedavisinde kullanılmıştır (63,64,65). Ancak düşük dozlarda etkili olmayabilir ve yan etkileri arasında kilo kaybı, paresteziler ve konsantrasyon bozukluğu yer alır (63,66).

Alprazolamın bazı çalışmalarda ET semptomlarını hafifletmekte etkili olduğunu göstermektedir. Ancak alprazolamın bağımlılık yapma potansiyeli olduğunu unutmamak önemlidir (67).

Nadolol, metoprolol, atenolol ve sotalol gibi beta-adrenerjik reseptör blokerleri de ET tedavisinde kullanılabilmektedir. Ayrıca, gabapentin, klonazepam, zonisamid, olanzapin, klozapin ve nimodipin gibi ilaçlar bazı hastalarda etkili olabilir (68).

Tablo 1. Esansiyel Tremorda Medikal Tedavi

İlaç Adı	Grup	Etkin günlük doz aralığı	Yan Etkiler
Propranolol	B-blokör	değişken-140/320mg	En sık: Bradikardi ve bronkospazm Diğer: halsizlik, cinsel disfonksiyon
Primidon	Barbiturat	30 – 250mg	En sık: Akut toksik reaksiyon Diğer: sedasyon, halsizlik
Topiramat	Antiepileptik	200 – 333mg	En sık: Parestezi, dikkat güçlüğü Diğer: iştah/kilo kaybı, bulantı
Alprazolam	Benzodiazepin	0.75 – 1.5mg	En sık: Somnolans Diğer: bağımlılık
BoNT tip A	Botulinim toksin	50 – 100IU	En sık: el güçsüzlüğü Diğer:-

2.4. Otonom Sinir Sistemi

Otonom sinir sistemi (OSS), vücudun vejetatif fonksiyonlarından sorumlu olan bir sistemdir. Bu sistem, bir dizi serebrospinal çekirdek ve sinirden, gangliyonlardan ve pleksuslardan oluşur. Otonom sinir sistemi, birçok önemli faaliyeti kontrol eder, bu faaliyetler arasında kan basıncı düzenlemesi, sindirim sistemi motilitesi, salgı bezlerinin işlevi, idrar çıkarma, terleme ve vücut ısısı düzenlemesi gibi istemsiz ve bilinçsiz süreçler bulunur. Otonom sinir sistemi, genellikle birbirine zıt etkilere sahip olan iki ana bileşen olan sempatik (torakolomber) ve parasempatik (kraniyosakral) komponentlerden oluşur. Bu komponentler, vücuttaki otonom aktiviteleri düzenler (69). Bu sistemler, birlikte çalışarak iç organların işlevlerini dengelemeye yardımcı olur. Otonom sinir sistemi, merkezi sinir sisteminin santral kontrolü altındadır ve frontal premotor ve diğer kortikal alanlar, limbik sistem (hipokampus, amigdala ve

olfaktör korteks), hipotalamus, serebellum, beyin sapı ve medulla spinalis gibi yapılar tarafından kontrol edilir (70,71).

Tablo 2. Merkezi otonomik ağ ve görevleri

Seviyeler ve bölgeleri	**Görevleri**
Ön beyin	
Anterior singulat korteks	Duygusal ve davranışsal kontrol
Amigdala	Davranışsal uyanma (arousal) kontrolü Stres cevabı
İnsula	Homeostaz
Hipotalamus	
Pontomezensefalik sistem	
Preakuaduktal gri madde	Uyanıklık sisteminin otonom kontrolü Ağrı modülasyonu Stres cevabının modülasyonu
Bulbopontin sistem	
Traktus solitarius çekirdeği	Kan basıncının kontrolü Solunum ritminin kontrolü
Ventral medulla retiküler formasyon	Dolaşım, solunum, miksiyon ve gastrointestinal sistemlerin otonom reflekslerinin kontrolü
Parabrakiyal çekirdek	
Medulla raphe çekirdeği	
Barrington çekirdeği	
Spinal	
Intermediolateral hücre kolonu	Segmenter sempatik ve sakral parasempatik reflekslerin kontrolü
Sakral parasempatik çekirdekler	

2.4.1. Otonom Sinir Sisteminin Klinik Değerlendirilmesi (72)

Otonom sinir sistemi (OSS) değerlendirmesi, hastanın öyküsünün ve fizik muayenesinin ayrıntılı bir şekilde yapılmasıyla başlar. Özellikle aşağıdaki belirtilere dikkat edilmelidir:

Ortostatik Baş Dönmesi: Ortostatik baş dönmesi, hastaların ayakta durma sırasında baş dönmesi, bayılma hissi veya fenalık hissi yaşadığı bir durumdur. Bu semptomların tetikleyici nedenleri, şiddeti ve eşlik eden belirtiler (örneğin, çarpıntı, bulantı, anksiyete hali, solukluk) sorgulanmalıdır.

Sindirim Sistemi Belirtileri: Gastroparezi belirtileri, anoreksi, şişkinlik hissi ve bulantı gibi sindirim sistemi belirtileri de değerlendirilmelidir.

Terleme ve Cilt Değişiklikleri: Terleme bozuklukları, ağız kuruluğu, göz kuruluğu gibi belirtiler göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, cilt renginde değişiklikler ve soğukluk gibi trofik değişiklikler de not edilmelidir.

Nokturnal Diyare ve Konstipasyon: İnatçı konstipasyon ve bazen nokturnal diyare gibi bağırsak hareketliliği belirtileri sorgulanmalıdır.

Mesane Disfonksiyonu: Mesane disfonksiyonu, sık idrar yapma, mesanenin tam boşalmaması veya idrarı başlatmakta zorluk çekme gibi belirtilerle değerlendirilmelidir.

Cinsel İşlev Bozukluğu: Cinsel işlev bozukluğu, libido kaybı, ereksiyon ve ejekulasyon sorunları gibi cinsel belirtiler açısından göz önüne alınmalıdır.

Pupillomotor Bozukluklar: Pupil çapının ışığa ve akomodasyona yanıtı gibi gözle ilgili belirtiler de değerlendirilmelidir.

Fizik muayenede aşağıdaki unsurlar üzerinde durulmalıdır:

Kan Basıncı ve Kalp Hızı: Hasta, sırt üstü yatarken ve bir dakika ayakta durduktan sonra kan basıncı ve kalp hızı ölçülmelidir. Bu, ortostatik hipotansiyonun tespit edilmesine yardımcı olabilir.

Deri ve Mukoza Değişiklikleri: Siyanoz, solgunluk, kızarıklık gibi deri ve mukozalardaki değişiklikler gözlemlenmelidir.

Terleme Değerlendirmesi: Terleme durumu değerlendirilmelidir. Derinin kuru olması veya terlemeye karşı direnç olmaması sudomotor bozukluk düşündürebilir.

Trofik Değişiklikler: Alopesi (saç dökülmesi) veya hipertrikoz (aşırı kıllanma) gibi trofik değişiklikler fizik muayene sırasında göz önünde bulundurulmalıdır.

Pupiller ve Konjonktiva: Pupil çapının ışığa ve akomodasyona yanıtı gibi gözle ilgili belirtiler değerlendirilmelidir.

Ayrıca, ilaçların ve toksik maddelere maruziyetin otonomik sistemi nasıl etkileyebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. İlaçların sudomotor yanıtlara etkisi kişiden kişiye değişebilir ve bu nedenle otonomik testlerden önce ilaçların kesilmesi önerilebilir.

2.4.2. Otonomik Fonksiyon Bozukluğu Araştırma Yöntemleri

Otonomik fonksiyon bozuklukları, genellikle birçok klinik durumun bir belirtisi veya sonucu olarak görülür. Bu nedenle, otonomik fonksiyon bozukluklarını değerlendirmek ve teşhis etmek için özel araştırma yöntemleri gerekmektedir.

2.4.2.1. Sempatik Deri Yanıtı (SDY) Analizi

Sempatik Deri Yanıtı (SDY), sempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilen ter bezlerinin aktivitesini yansıtan bir elektrofizyolojik testtir. SDY, cilt üzerindeki elektriksel potansiyel değişikliklerini ölçerek sempatik sinir sisteminin işlevini değerlendirir. İnsanda en sık kullanılan uyarım yöntemi, kol veya bacağın mikst sinirlerinin elektriksel olarak uyarılmasıdır. SDY kayıtları genellikle el ayası ve ayak tabanları gibi ter bezlerinin yoğun olduğu bölgelerden alınır. Bu test, nörolojik hastalıkların teşhisinde ve araştırılmasında önemli bir rol oynar (73,74).

2.4.2.2. R-R İnterval Değişkenliği (RRIV) Analizi

RRIV kalbin otonom başlıca parasempatik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan noninvaziv bir testtir. RRIV, hem ardışık kalp atımları arasındaki R-R aralık

değişkenliğini hem de anlık kalp hızındaki değişiklikleri değerlendirir. Kalp hızını, sempatik ve parasempatik denge, hümoral mekanizmalar ve kalbin iletimini sağlayan dokunun intrensek ritmi sağlar. Parasempatik sistem etkisiyle kalp hızı azalırken, sempatik sistem hakimiyeti kalp hızını artırır.

RRIV, vücudun farklı çevresel etkenlere karşı doğal adaptasyon mekanizmasıdır. RRIV değişkenliğinde düşme bu doğal adaptasyonun bozulduğunu, otonom sinir sisteminin disfonksiyonunu gösterir. Derin solunumda RR intervali inspirasyon sırasında uzar ve ekspirasyon sırasında kısalır. Kalp hızı ve ritmi, otonomik sinir sisteminin etkisi altındadır. Bu test, kardiyak vagal fonksiyonları değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır. Bu değişkenlik öncelikli olarak kardiyak parasempatik sinirlerle ayarlanır. RRIV, bu otonomik dengeyi ölçerek otonomik fonksiyonların bir göstergesi olarak kullanılır (75).

2.5. Kognitif Bozukluk

ET, titreme hareketleri ile bilinen bir nörolojik bozukluktur ancak son yıllarda yapılan araştırmalar, ET hastalarının sadece motor semptomlarla sınırlı olmadığını, aynı zamanda kognitif (bilişsel) bozuklukların da etkilendiğini göstermektedir (76).

Toplum tabanlı büyük çaplı çalışmalar, ET hastalarının bilişsel bozukluklarının üzerine ışık tutmuştur. Bu çalışmalar, ET hastalarının kontrol grubuna göre dikkat, yürütücü işlevler, bellek, ve sözel akıcılık gibi kognitif becerilerde hafif bozukluklar yaşadığını göstermiştir. Ayrıca, ET hastalarında kognitif bozuklukların yaşla birlikte hızla ilerlediği de belirtilmektedir (77,78).

ET'li hastalarda yapılan çalışmalar, kognisyonun çeşitli yönlerinin etkilenebileceğini göstermektedir. Bu belirtiler arasında sözel akıcılıkta azalma, gecikmiş kelime hatırlama güçlüğü, cümle tekrarlama görevlerinde zorlanma gibi sözel yeteneklerdeki değişiklikler bulunmaktadır. Ayrıca, talamik derin beyin stimülasyonu (DBS) uygulanan hastalarda kognitif iyileşme gözlenmişse de sözel akıcılık yeteneğinde gerileme saptanmıştır (76).

ET ile farklı nörolojik hastalıklar arasındaki kognitif benzerlikler de araştırılmıştır. Özellikle Parkinson hastalığı ile karşılaştırıldığında ET hastalarının, PH

grubunda gözlemlenenlere benzer şekilde hem dikkat hem de kavramsal düşünme görevlerinde önemli bozulmalar gösterdiği saptanmıştır. Veriler ET'nin frontal lob özelliğinin PH'ninkilere benzer olduğunu göstermiştir; dolayısıyla muhtemelen dopamin yolaklarında ortak bir düzensizlik olduğunu öne sürülmüştür. ET'li hastaların nöropsikolojik işleyişinin belirli yönlerinde, özellikle de prefrontal korteksin bütünlüğüne bağlı olduğu düşünülen işlevlerde eksiklikler vardır, bu da bu hastalıkta frontoserebellar devrelerin rol oynadığını düşündürmüştür (54,79). Ayrıca, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmalarıyla da ET'de sözel akıcılıkta disfonksiyonun kortikoserebellar devrelerdeki değişikliklerle ilişkilendirildiğini göstermiştir. Bu nörogörüntüleme çalışmaları, ET'deki bilişsel bozuklukların altında yatan beyin değişikliklerini anlamak için önemli bir araç olarak kullanılmıştır (80,81).

2.5.1. Kognitif Bozukluk Araştırılmasında Kullanılan Yöntemler

Kognitif bozuklukların değerlendirilmesi, hastaların bilişsel işlevlerini objektif bir şekilde belirlemek için çeşitli yöntemler içermektedir. Bu yöntemler arasında nöropsikolojik testler öne çıkmaktadır. Nöropsikolojik testler, bilişsel işlevlerin çeşitli yönlerini ölçen standartlaştırılmış testlerdir.

Nöropsikolojik testler, birçok farklı bilişsel alanı ölçme yeteneğine sahiptir. Bu alanlar, genel entelektüel yetenek, hafıza işlevi, dil becerileri, yürütme işlevi, algısal yetenekler ve daha fazlasını içermektedir. Bu testler, kişinin bilişsel güçlü ve zayıf yönlerini belirlemek için kullanılır ve bireylerin kognitif profillerini oluşturur.

Mini Mental Durum Testi (MMSE) ve Montreal Bilişsel Değerlendirmesi (MOBİD) gibi bilişsel tarama testleri, kognitif bozuklukların erken belirlenmesine yardımcı olur. MOBİD, normal yaşlanma ile hafif bilişsel bozukluğu ayırmayı hedefler ve daha yüksek hassasiyet ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir.

Bu testler, kognitif bozuklukların teşhisinde ve şiddetinin değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Ancak, testlerin standartlaştırılması ve eğitim düzeyi gibi faktörlerin dikkate alınması gerekmektedir. MOBİD gibi testlerin, yaşlı bireylerde ve

düşük eğitim seviyesine sahip kişilerde daha düşük kesim puanlarına sahip olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kognitif bozuklukların erken teşhisi ve değerlendirmesi, hastalara uygun tedavi ve destek sağlama konusunda önemlidir. Bu nedenle nöropsikolojik testler gibi objektif yöntemler, kognitif bozuklukların belirlenmesinde vazgeçilmez araçlar olarak kullanılmaktadır (84,85,86).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı. Çalışma için 10.10.2022 tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı. Sinir iletim çalışmaları, Medelec Synergy Nicolet AT2 EMG/EP sistemi (Nicolet Biomedical, Madison, WI, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Hasta ve kontrol gruplarının nörolojik muayeneleri ve elektrofizyolojik değerlendirmeleri aynı elektrofizyoloji uzmanı tarafından yapıldı.

3.1. Hasta ve Kontrol Popülasyonu

Çalışma kapsamında, 38 ET hastası ve 35 sağlıklı gönüllüden oluşan bir popülasyon seçildi. Tüm gönüllülerin demografik özellikleri, yaş ve cinsiyet ve eğitim düzeyleri ile hasta grubunun hastalık süresi, ilaç kullanımı detaylı bir şekilde kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen 38 ET hastasının 20'si en az son 3 aydır herhangi bir tedavi kullanmazken 18'i günlük 80-120 mg dozunda propranolol kullanmaktaydı.

Hastalık ve kontrol grupları arasındaki homojenlik sağlamak adına seçim kriterleri belirlendi. Kontrol popülasyonu hiçbir şikayeti olmayan, sağlıklı ve erişkin bireylerden seçildi. Tanı kriterleri IPMDS Tremor Çalışma Grubu tarafından 2018 yılında önerilen konsensus raporuna göre belirlendi. Çalışma dışında bırakma kriterleri şu şekildedir:

- Santral sinir sistemine ait herhangi bir hastalığı olanlar
- Tiroid bozuklukları ve diğer metabolik sistem bozukluklarına sahip olanlar

- Nöropati, malignite veya pleksopati tanısı konulanlar
- Otonom testleri etkileyen ilaçları kullanmış olanlar, bu ilaçlar arasında anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, α 1 agonist/antagonistleri, kalsiyum kanal blokörleri, antiparkinson ilaçları, antipsikotikler ve diüretikler bulunmaktadır.
- Kardiyak ritim bozukluğu veya iskemik kalp hastalığı tanısı konulanlar
- Tetkiki tolere edemeyecek durumda olanlar
- Kayıtlamayı etkileyebilecek deri lezyonları bulunanlar
- 18 yaşından küçük veya 45 yaşından büyük olanlar: Bilişsel fonksiyonlara ileri yaşın etkisini nedeniyle çalışmamıza sadece 18-45 yaş arasındaki gönüllüler dahil edilmiştir.

Yapılan bilişsel test sonuçları eğitim düzeyi ile ilişkili olduğundan hasta ile kontrol gruplarının eğitim düzeyleri açısından uyumlu olmasına dikkat edilmiştir.

Gönüllülerin detaylı anamnezleri alındı ve fiziksel ile nörolojik muayeneleri gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil olanlara çalışma hakkında bilgilendirme yapıldıktan sonra aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Hastalar ve gönüllüler, otonom sinir sistemini değerlendirmeye yönelik Elektromiyografi (EMG) ile sempatik Sinir Dışı Değerlendirme (SDY) ve R-R interval varyasyon (RRIV) testine tabi tutuldular. Ayrıca, gönüllülere Montreal Bilişsel Değerlendirme (MOBİD/MoCA) uygulandı. Bu değerlendirmeler, çalışmanın anahtar ölçütlerini belirlemek ve verilerin daha fazla analizine olanak tanımak amacıyla gerçekleştirildi.

3.2. R-R İnterval Varyasyon (RRIV) Testi

R-R İnterval Varyasyon (RRIV) testi sessiz bir odada, sırtüstü istirahat pozisyonunda yatarken yapıldı. Her iki avuç içine yerleştirilmiş aktif ve referans elektrotlar ile bir kol üzerindeki toprak elektrot kullanılarak gerçekleştirildi. İstirahatte ve derin solunum (dakikada 6 solunum sayısı) sırasında olacak şekilde her kişiye iki ayrı kayıt yapıldı. Cihazın süpürme hızı 0.2-1 sn, sensitivite 200 mikrovolt, frekans bandı 20-100 Hz olarak ayarlandı. Tetik modu kullanılarak ekranda iki QRS kompleksi gözlenecek şekilde süpürme hızı ve tetik duyarlılığı düzenlendi ve ilk QRS kompleksi tetik potansiyel olarak belirlendi. İkinci QRS kompleksinin ilk komplekse göre zamansal değişim ortalaması RRIV olarak kabul edildi.

RRIV hesaplaması aşağıdaki formül ile yapıldı:

$$RRIV = \frac{(R - Rmax - R - Rmin) \times 100}{R - Rmean}$$

Burada:

- R−Rmax, en uzun R-R aralık değişimini,
- R−Rmin, en kısa R-R aralık değişimini,
- R−Rmean, fikse edilmiş QRS'in R tepesi ile jitter yapan R dalgası tepelerinin ortalama değerini temsil eder.

Bu değerlendirmeler, otonom sinir sisteminin aktivitesini değerlendirmek ve hastalar ile kontrol grubu arasında potansiyel farkları belirlemek amacıyla gerçekleştirildi. Hasta grubunda ayrıca ilaç kullanımı ve hastalık süresiyle RRIV arasında bir korelasyon olup olmadığı analiz edildi.

3.3. Sempatik Deri Yanıtı

Bu çalışma kapsamında SDY, tüm gönüllülerin bilateral el ve ayaklarından kaydedildi. SDY kayıtları hasta yatar pozisyondayken, cilt alkol ile temizlendikten sonra avuç içlerine ve ayak tabanlarına konan aktif elektrot ve el sırtlarına ve ayak sırtlarına konan referans elektrotlarla gerçekleştirildi. Toprak elektrodu sağ el bileğine yerleştirildi. Cihazın filtre ayarı 0,5 Hz-1 kHz, süpürme aralığı 0,1 sn, sensitivitesi 500 uV ayarlanarak kayıt alındı. Uyarı, kayıt alınan tarafın kontralateralindeki median sinirden ve tibial sinirden verildi.

SDY'lerin değerlendirilmesinde şu kriterler kullanıldı:

- Amplitüdü 50 μV üzerinde olması
- En az iki ardışık uyarıyla benzer latansları ve morfolojisi yanıtı

Bu kriterler olması durumunda SDY mevcut kabul edildi. SDY latansı, stimulus artefaktının başlangıcından ilk defleksiyonun (genellikle negatif) başlangıcına kadar olan süre olarak belirlendi. Amplitüd ise negatif defleksiyon ile pozitif defleksiyonun tepe noktaları arası olarak ölçüldü.

SDY testi 10 deneme sonrasında alınamazsa "yok" kabul edildi. Hasta grubunda elde edilen amplitüdlerin kontrol grubundan elde edilen ortalama amplitüd değerlerinin iki standart deviasyonundan daha düşük olduğu durumlar patolojik olarak değerlendirildi. Aynı şekilde, hasta grubunda elde edilen latansların kontrol grubundan elde edilen ortalama latans değerlerinin iki standart deviasyonundan daha yüksek olduğu durumlar patolojik olarak kabul edildi.

SDY testi sonuçları, hastalar ile kontrol grubu arasındaki potansiyel farkları belirlemek için değerlendirildi. Amplitüd ve latans değerleri üzerinden elde edilen bulgular, otonom sinir sistemi aktivitesindeki değişiklikleri göstermek üzere analiz edildi. Hasta grubunda ilaç kullanımı ve hastalık süresiyle SDY arasında bir korelasyon olup olmadığı analiz edildi.

3.4. Montreal Bilişsel Değerlendirme (MOBİD/MoCA)

MOBİD (Montreal Bilişsel Değerlendirme) veya MoCA (Montreal Cognitive Assessment), bilişsel bozuklukların değerlendirilmesi için geliştirilen hızlı bir tarama testidir. MOBİD/MoCA, bilişsel işlevleri çeşitli boyutlarda değerlendiren, hafif bilişsel bozuklukları saptamak için kullanılan bir araçtır.

MoCA testi, bir hasta başı testidir ve uygulama süresi yaklaşık olarak 10 dakikadır. Testte dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, dil, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünme, hesaplama ve yönelim gibi çeşitli bilişsel fonksiyonlar değerlendirilir. Test, hastanın bu alanlarda nasıl performans gösterdiğini ölçer (87).

MoCA testinden alınabilecek en yüksek toplam puan 30'dur. Bu puan, testin her bir bilişsel alanındaki performansa dayanmaktadır. Toplam puanın 21 ve üstünde alınması, bilişsel işlevlerin normal olduğunu gösterir.

MoCA testinin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışmaları Türkiye'de yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda, Türkiye için MoCA testinin kesme değeri (cut-off) 21 olarak tespit edilmiştir. Bu değer, Türkçe konuşulan popülasyon için testin duyarlılık ve özgüllüğünü göstermektedir (88).

MoCA testi, özellikle erken evrelerde hızlı bir tarama yapmak amacıyla pratik bir seçenek sunar. Testin kolay uygulanabilirliği, birçok sağlık uzmanı tarafından tercih edilmesine katkı sağlamıştır. Ayrıca, farklı dillerde çevirileri mevcut olduğundan, dünya genelinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Diğer yaygın kullanılan bilişsel değerlendirme araçları arasında Mini Mental Durum Testi (MMSE) bulunur. MoCA, özellikle MMSE'ye göre daha yüksek duyarlılık sağladığı için hafif bilişsel bozuklukların daha hassas bir şekilde saptanmasına katkı sağlar (86).

3.6 İstatistiksel Analiz

Bu çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS 20.0 programı (IBM Corporation, New York, NY) kullanıldı. Tüm gruplara ait tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldı

ve örnekler karşılaştırıldı. Niceliksel değişkenler için Ki-kare testi (veya Fisher's exact test) kullanıldı. Değişkenlerin karşılaştırılmasında ikiden fazla nonparametrik grup verilerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis test, niteliksel değişkenler için ikili grup verilerin karşılaştırılmasında ise Student-t test kullanıldı. Korelesyon analizinde Pearson Test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Tablo 3'te demografik bilgiler gösterildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından istatistiksel açıdan fark yoktu.

Tablo 3. Demografik bilgiler

	Hasta (n=38)	**Kontrol (n=35)**	**P**
Yaş (ort±SD)	27,61±7,917	27±5,286	0.7
Cinsiyet (K/E)	23/15	14/21	0.11
Eğitim			
İlköğretim	5	4	0.7
Lise	13	10	
Üniversite	20	21	
Hastalık süresi (ort±SD)yıl	7,46±6,14		

İstirahat ve derin solumada RRIV hastalarda kontrole göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel bir anlamlılık tespit edilememiştir (Tablo 4).

Tablo 4. R-R interval varyasyon analizi sonuçları

RRIV	**Hasta (n=38)**	**Kontrol (n=35)**	**P**
RRIV-istirahat (ort±SD)	58,49±49,54	77,14±59,85	0.2
RRIV-derin solunum (ort±SD)	81,38±47.,51	89,54±60,26	0.57

RRIV: R-R interval varyasyon analizi

Hastalarda sağlıklı gönüllülere göre, MoCA skorları istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. Testin alt başlıklarına bakıldığında bu farkın özellikle görsel mekansal/yürütücü işlevler ve dil fonksiyonunda olduğu görüldü. (Tablo 5).

Tablo 5. MOCA skorlarının karşılaştırılması

	Hasta (n=38)	**Kontrol (n=35)**	**P**
MoCA (ort ±SD)	**26,34±2,58**	**29,97±2,03**	***0.005***
İsimlendirme	**2,68±0,62**	**2,83±0,38**	**0,23**
Dikkat	**5,21±1,02**	**5,49±1,01**	**0,25**
Dil	**2,4±0,79**	**2,7±0,52**	***0,04***
Soyut düşünme	**1,89±0,31**	**1,94±0,24**	**0,46**
Yönelim	**6**	**6**	
Bellek	**3,84±1,29**	**4,2±1,08**	**0,2**
Görsel mekansal/ Yürütücü işlevler	**4,37±0,75**	**4,77±0,49**	***0,008***

MOCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

Hasta grubunda kontrol grubuna göre hem üst hem alt ekstremitelerde median ve tibial sinir SDY latansı daha uzun, amplitüdleri düşük bulundu. Bu parametrelerden iki yanlı median ve tibial SDY latansları ile sağ tibial SDY amplitüdündeki fark istatistiksel olarak anlamlılığa sahipti. (Tablo 6).

Tablo 6. Sempatik deri yanıtları sonuçları

SDY	**Hasta (n=38)**	**Kontrol (n=35)**	**p**
Sağ Med. Latans (ort±SD)	1,55±0.29	1,42±0.25	***0,04***
Sağ Med. Amplitüd (ort±SD)	1,82±1,35	2,35±1,57	0,15
Sol Med. Latans (ort±SD)	1,54±0.35	1.29±0,18	***0.001***
Sol Med. Amplitüd (ort±SD)	1,69±1.42	1,99±1,35	0,38
Sağ Tib. Latans (ort±SD)	1,99±0.35	1,78±0,31	***0.01***
Sağ Tib. Amplitüd (ort±SD)	0,57±0,65	1,09±0.76	***0.005***
Sol Tib. Latans (ort±SD)	2,04±0.34	1,84±0.18	***0,004***
Sol Tib. Amplitüd (ort±SD)	0,78±0.89	0,95±0,52	0.34

SDY: Sempatik deri yanıtı

Latans değeri: Saniye, Amplitüd değeri: mV

Hasta ve kontrol gruplarında SDY ve RRIV ile MoCA arasında herhangi bir korelasyon izlenmedi (Tablo 7). MoCA testinin iki grup arasında anlamlı farklı olan alt başlıkları ile de bir korelasyon saptanmadı.

Hasta grubunda değerlendirilen hastalık süresi ve ilaç kullanımı ile SDY ve RRIV arasında bir korelasyon saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. SDY ve RRIV ile MOCA skoru, hastalık süresi ve ilaç kullanımı arasındaki korelasyon

	MOCA		**Hastalık süresi**		**İlaç kullanımı**	
	r_p	**p**	**r_p**	**P**	**r_p**	**p**
Sağ Med. Latans	0,31	0,07	-0,43	0,11	-0,27	0,05
Sağ Med. Amplitüd	-0,9	0,59	0,09	0,58	0,67	0,59
Sol Med. Latans	0,29	0,09	-0,28	0,11	-0,27	0,06
Sol Med. Amplitüd	-0,1	0,56	-0,14	0,44	0,23	0,86
Sağ Tib. Latans	-0,19	0,31	-0,13	0,49	-0,57	0,67
Sağ Tib. Amplitüd	-0,1	0,59	-0,32	0,07	0,18	0,18
Sol Tib. Latans	0,11	0,55	-0,9	0,61	-0,18	0,16
Sol Tib. Amplitüd	0,02	0,89	-0,26	0,14	0,19	0,15
RRIV-istirahat	0,01	0,9	0,05	0,83	0,08	0,53
RRIV-derin solunum	0,11	0,42	-0,24	0,23	-0,22	0,87

MOCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

SDY: Sempatik deri yanıtı,

RRIV: R-R interval varyasyon

.

5. **TARTIŞMA**

Biz bu çalışmada ET hastalarında bilişsel ve otonomik fonksiyonların değerlendirilmesini ve aralarında korelasyon olup olmadığının gösterilmesini amaçladık. Bu amaçla otonom sistem değerlendirilmesi için iki yanlı üst ve alt ekstremitelerde sempatik deri yanıtı, istirahatte ve derin soluma sırasında R-R interval analizi yapıldı.

Sonuçlarımızda esansiyel tremor hastalarında sempatik disfonksiyon olduğu saptanırken parasempatik sistemde anlamlı derecede fonksiyon bozukluğu saptanmadı. Hasta grubunda kontrollere kıyasla anlamlı derecede bilişsel fonksiyon bozukluğu gösterildi. Saptadığımız otonom disfonksiyon ile bilişsel fonksiyon bozukluğu arasında bir korelasyon tespit edilmedi

Hastalık süresi ve eğitim düzeyi ile otonom ve bilişsel disfonksiyon arasında bir korelasyon bulunmadı. İlaç kullanan ve kullanmayan hastalar arasında otonom testlerde anlamlı fark izlenmedi.

MoCA skoru ile hastalık süresi arasında da bir korelasyon bulunmadı.

Klasik olarak yalnızca motor semptomlara sahip olarak bilinen ET'nin son zamanlardaki çalışmalar ile motor ve non-motor semptomları içeren nörodejeneratif bir süreç olduğu anlaşılmıştır (93). ET'nin sinsi başlaması, yaşla sıklığının artması, progresif seyri ve serebellumda Purkinje hücre kaybı, torpedo hücre sayısı artışı, beyin sapında Lewy cisimciklerinin varlığı nörodejeneratif karaktere sahip olduğunun kanıtlarıdır (94).

ET'in nörodejeneratif hastalık olduğunu gösteren bir diğer gösterge ise eşlikçi olan motor olmayan semptomlardır. Bu semptomlar arasında koku alımı bozukluğu, işitmede kayıp, hafif bilişsel bozukluk, anksiyete, uyku değişiklikleri, depresyon ve farklı kişilik özellikleri yer almaktadır. ET'te görülen bilişsel defisit orta derecede ve frontal yürütücü işlev bozukluğu şeklindedir (95). Yapılan klinik çalışmalarda ET'li olgularda dikkat, hafıza ve yürütücü işlev sorunlarının beklenenden daha fazla olduğu gösterilmiştir (96). Louis ve ekibinin demansı olmayan ET hastalarında yaptıkları çalışmadaki 3 yıllık izlemde bilişsel kötüleşmenin kontrol grubuna oranla yedi kat

daha hızlı olduğu saptanmış, bu sebeple ET hastalarında bilişsel bozulmanın progresif olduğu sonucuna varılmıştır (101).

Motor olmayan özellikler arasında bilişsel kapasitede düşme, depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları gibi sorunlar, ET ile ilişkili yaşam kalitesini etkileyen önemli faktörler olarak giderek daha fazla tanınır hale gelmiştir (53,93,97,98). Bizim çalışmamızda da daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak MoCA skor değerleri ET grubunda kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Literatürde Şengül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ET ve PH hastalarında MoCA skorları arasında anlamlı fark bulunamamış olup ET hastalarında günlük aktiviteleri etkileyecek düzeyde depresyon ve bilişsel etkilenme gözlenmiştir (56).

Nörodejeneratif hastalıklarda otonom sistem bozukluğu olduğu bilinmektedir (95). ET hastaların özellikle genitoüriner ve kardiyovasküler gibi çeşitli alanlarda otonomik fonksiyon bozukluklarına sahip olabileceği ankete dayalı çalışmalarda gösterilmiştir fakat laboratuvar korelasyonları bilinmemekte ve araştıran az sayıda çalışma vardır.

Bu bağlamda çalışmamızda ET hastalarında görülen otonom bozukluk ve kognitif bozuklukların birbirleri ile korele bir şekilde mi bulunduğu yoksa birbirlerinden bağımsız bir şekilde mi ortaya çıktıkları araştırılmıştır.

Joong-seok ve arkadaşları, sempatik ve parasempatik fonksiyonların kontrol grubu ve ET'li hastalar arasında farklılık gösterip göstermediğini araştırmıştır. ET hastaları ve kontroller arasında ortostatik hipotansiyon, sırtüstü hipertansiyon, nokturnal hipertansiyon farklı bulunmamıştır, ancak ET hastalarında daha fazla ortostatik intolerans epizodu saptanmıştır. ET grubu ayrıca tüm zaman alanlarında kontrol grubuyla benzer kalp atış hızı değişimleri sergilemiştir. Bu sonuç ET'de kardiyovasküler sistemin otonomik kontrolünün normal olduğunu kanıtladıklarını bildirmişlerdir (102). Biz de istirahatte ve derin soluma sırasında R-R interval analizi ile kardiyak parasempatik otonomik sistemdeki dengeyi elektrofizyolojik yöntem ile ölçtüğümüz bu çalışmada ET ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulamadık. Bu çalışmada kullanılan RRIV analizi kardiyak parasempatik otonomik sistemi değerlendirmek için yetersiz kalıyor olabilir. Sempatik sistemi değerlendirmek için

kronotropik indeks değerleri, parasempatik sistemi değerlendirmek için istirahat kalp hızı indeks değerlerinin hesaplandığı bir çalışmada kalp hızı toparlanma indeks değerleri, koşu bandı testinden sonra bir dakikalık aralıklarla beş dakika boyunca değerlendirildiğinde istirahat kalp hızı indeks değerleri tremor ve kontrol grupları arasında bir ve ikinci dakikalarda anlamlı farklılık göstermezken, tremor grubunda üç, dört ve beşinci dakikalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve geç dönem parasempatik aktivite yetersizliği olarak değerlendirilmiştir (103).

Ancak, çalışmamızda sempatik otonom sistemin elektrofizyoljik olarak incelenmesine olanak sağlayan SDY testlerinde ET hastalarında sempatik bir disfonksiyonun olduğunu düşündüren sonuçlar elde ettik. ET hastalarında özellikle görsel mekansal/ yürütücü işlevler ve dil fonksiyonları alanlarında olmak üzere kognitif bozukluk saptadık. Bununla birlikte ET hastalarında saptanan kognitif bozukluk ve otonom disfonksiyon arasında bir korelasyon saptayamadık.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Başta, hasta ve gönüllü sayısının azlığıdır. Dışlama kriterlerimiz ile sonuçlarımız üzerine etki edebilecek komorbiditelerin ve kognitif bozuklukların artabileceği düşüncesiyle oluşturduğumuz yaş aralığımız bu duruma neden olmuştur. Daha fazla popülasyon ile çalışılmasının yararlı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca kardiyak parasempatik otonomik sistemi değerlendirmek için RRIV analizi tek başına yeterli olmayabilir. Çalışmamızda hasta sayısı azlığına rağmen ilk kez bilateral hem üst ve hem alt ekstremiteden sempatik deri yanıtları çalışılarak daha geniş veri elde edilebilmiştir. ET'de görülen iki farklı motor olmayan bozukluk arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirilmiştir.

6. **SONUÇ**

Bizim bu çalışmamız ET hastalarında otonom disfonksiyon ve kognitif işlev bozukluğu olabileceği gösterdik. Ancak bu iki fonksiyon bozukluğu arasında bir korelasyon olmadığını saptadık. ET hastalarında otonom disfonksiyonun daha net bir şekilde ortaya konulması için, ileri araştırmaların yapılması uygun olacaktır.

7. **KAYNAKLAR**

1. Khatter AS, Kurth MC, Brewer MA, Crinnian CT, Drazkowski JF, Flitman SS, et al. Prevalence of Tremor and Parkinson's Disease. Vol. 2. 1996.

2. Sur H, Ilhan S, Erdoğan H, Öztürk E, Taşdemir M, Börü ÜT. Prevalence of essential tremor: A door-to-door survey in Şile, Istanbul, Turkey. Parkinsonism Relat Disord. 2009 Feb;15(2):101–4.

3. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Mov Disord. 2018;33(1):75-87.

4. Sharon Smaga, M.D Tremor. Fam Physician. 2003 Oct 15;68 (8):1545-52.

5. Chen JJ, Swope DM. Essential tremor: Diagnosis and treatment. Vol. 23, Pharmacotherapy. 2003.

6. Louis ED. Essential tremor: A nuanced approach to the clinical features. Vol. 19, Practical Neurology. 2019.

7. Louis ED, Broussolle E, Goetz CG, Krack P, Kaufmann P, Mazzoni P. Historical underpinnings of the term essential tremor in the late 19th century. Neurology. 2008;71(11).

8. Welton T, Cardoso F, Carr JA, Chan LL, Deuschl G, Jankovic J, ve ark. Essential tremor. Nature Reviews Disease Primers. 2021 nov;7(1):1-17.

9. Shalash AS, Mohamed H, Mansour AH, Elkady A, Elrassas H, Hamid E, ve ark. Clinical profile of non-motor symptoms in patients with essential tremor: Impact on quality of life and age-related differences. Tremor and Other Hyperkinetic Movements. 2019;9:1-8.

10. Ingall TJ. Essential Tremor. In: Neurology in Clinical Practice: Principles of Diagnosis and Management. vol. 2. 2nd ed. Newton: Butterworth-Heinemann; 1997. p. 289-90.

11. Kailash P. Bhatia, MD, FRCP, Peter Bain, MD, PhD, Nin Bajaj, MD, PhD, FRCP, Rodger J. Elble, MD, PhD,Mark Hallett, MD, PhD, Elan D. Louis, MD, Jan Raethjen, MD, PhD, Maria Stamelou, MD, PhD ,Claudia M. Testa, MD, PhD, Guenther Deuschl, MD, PhD , and the Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society Consensus Statement 83 on the Classification of Tremors, Accepted 4 June 2017 Movement Disorders, Vol. 00, No. 00, 2017

12. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55(3).

13. Michalec M, Hernandez N, Clark LN, Louis ED. The spiral axis as a clinical tool to distinguish essential tremor from dystonia cases. Park Relat Disord. 2014;20(5).

14. Albanese A, Del Sorbo F. Dystonia and tremor: The clinical syndromes with isolated tremor. Vol. 2016, Tremor and Other Hyperkinetic Movements. 2016.

15. Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. Vol. 4, Lancet Neurology. 2005.

16. Canning JE, Burton S, Hall B. Lithium and valproate-induced tremors. Ment Heal Clin. 2012;1(7).

17. Crawford P, Zimmerman EE. Differentiation and diagnosis of tremor. Am Fam Physician. 2011;83(6).

18. Louis ED. Diagnosis and Management of Tremor. Vol. 22, CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology. 2016.

19. Song P, Zhang Y, Zha M, Yang Q, Ye X, Yi Q, et al. The global prevalence of essential tremor, with emphasis on age and sex: A meta-analysis. J Glob Health. 2021;11.

20. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. Vol. 25, Movement Disorders. 2010. p. 534–41.

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

22. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Louis ED. Incidence of essential tremor in three 70 elderly populations of Central Spain. Neurology. 2005;64(10).

23. Bain PG, Findley LJ, Thompson PD, Gresty MA, Rothwell JC, Harding AE, et al. A study of hereditary essential tremor. Brain. 1994;117(4).

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

25. Lorenz D, Frederiksen H, Moises H, Kopper F, Deuschl G, Christensen K. High concordance for essential tremor in monozygotic twins of old age. Neurology. 2004;62(2).

26. Louis ED, Applegate LM, Factor-Litvak P, Parides MK, Andrews L. Essential tremor: Occupational exposures to manganese and organic solvents. Neurology. 2004;63(11)

27. Louis ED, Factor-Litvak P, Parides M, Andrews L, Santella RM, Wolff MS. Organochlorine pesticide exposure in essential tremor: A case-control study

using biological and occupational exposure assessments. Neurotoxicology. 2006;27(4).

28. Salemi G, Aridon P, Calagna G, Monte M, Savettieri G. Population-based case-control study of essential tremor. Neurol Sci. 1998;19(5).

29. Lucotte G, Lagarde JP, Funalot B, Sokoloff P. Linkage with the Ser9Gly DRD3 polymorphism in essential tremor families. Clin Genet 2006; 69:437–440.

30. Kralic JE, Criswell HE, Osterman JL, et al. Genetic essential tremor in gamma amino butyric acid A receptor alpha1 subunit knockout mice. J Clin Invest 2005; 115:774–779

31. Deuschl G, Elble R. Essential tremor—neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. Mov Disord 2009; 24: 2033–41.

32. Louis ED, Fried LP, Fitzpatrick AL, Longstreth WT, Newman AB. Regional and racial differences in the prevalence of physician diagnosed essential tremor in the United States. Mov Disord 2003; 18: 1035–40.

33. Louis E, Faust P, Vonsattel J, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. Brain 2007; 130(12): 3297–3307.

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

35. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, et al. Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984; 47: 466-70.

36. Louis ED, Marder K, Cote L, et al. Differences in the prevalence of essential tremor among elderly African Americans, whites, and Hispanics in northern Manhattan, NY. Arch Neurol 1995; 52: 1201-5.

37. Hao Deng, Weidong Le and Joseph Jankovic Genetics of essential tremor Brain 2007; 130 (6): 1456-1464.

38. 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 Journal of Neurology 2005; 252(5): 57-574.

39. McGregor MM, Nelson AB. Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease. Neuron. 2019 Mar;101(6):1042–56.

40. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends Neurosci. 1989 Oct;12(10):366–75.

41. Elble RJ, Higgins C, Lemer K, Hughes L. Factors Influencing the Amplitude and Frequency of Essential Tremor. Vol. 9, Movement Disorders. 1994.

42. Phibbs F, Fang JY, Cooper MK, Charles DP, Davis TL, Hedera P. Prevalence of unilateral tremor in autosomal dominant essential tremor. Mov Disord. 2009 Jan 15;24(1):108–11.

43. Koller WC, Biary NM. Volitional control of involuntary movements. Mov Disord. 1989;4(2):153–6.

44. Elble RJ. Essential tremor frequency decreases with time. Neurology [Internet]. 2000n Nov 28;55(10):1547–51. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11094112

45. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest Tremor in Patients With Essential Tremor Prevalence, Clinical Correlates, and Electrophysiologic Characteristics. Arch Neurol [Internet]. 2003 Mar;60(3):405–10.

46. Elble RJ Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. Neurology, 01 Jan 2000, 54(11 Suppl 4): S2-6

47. Louis ED, Ford B, Frucht S. Factors associated with increased risk of head tremor in essential tremor: a community-based study in northern Manhattan. Mov Disord. 2003 Apr;18(4):432–6.

48. Hubble JP, Busenbark KL, Pahwa R, Lyons K, Koller WC. Clinical Expression of Essential Tremor: Effects of Gender and Age. Vol. 12, Movement Disorders. Movement Disorder Society; 1997.

49. Louis ED, Ford B, Barnes LF. Clinical subtypes of essential tremor. Arch Neurol. 2000 Aug;57(8):1194–8.

50. Putzke JD, Whaley NR, Baba Y, Wszolek ZK, Uitti RJ. Essential tremor: predictors of disease progression in a clinical cohort. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Nov 1;77(11):1235–7.

51. Louis ED, Gerbin M, Galecki M. Essential tremor 10, 20, 30, 40: clinical snapshots of the disease by decade of duration. Eur J Neurol. 2013 Jun;20(6):949–54.

52. Louis ED, Agnew A, Gillman A, Gerbin M, Viner AS. Estimating annual rate of decline: Prospective, longitudinal data on arm tremor severity in two groups of essential tremor cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 Jul;82(7):761–5.

53. Elan D. Louis Non-motor Symptoms in Essential Tremor: A Review of the Current Data and State of the Field Parkinsonism Relat Disord. 2016 Jan; 22(0 1): S115–S118.

54. Gasparini M, Bonifati V, Fabrizio E, Fabbrini G, Brusa L, Lenzi GL, Meco G. Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study. J Neurol. 2001 May;248 (5):399-402.

55. Li ZW, Xie MJ, Tian DS, Li JJ, Zhang JP, Jiao L, Tang ZP, Tang RH Characteristics of depressive symptoms in essential tremor. J Clin Neurosci. 2011 Jan; 18(1):52-6.

56. Sengul Y, Sengul HS, Yucekaya SK, Yucel S, Bakim B, Pazarcı NK, Özdemir G Cognitive functions, fatigue, depression, anxiety, and sleep disturbances: assessment of nonmotor features in young patients with essential tremor. Acta Neurol Belg. 2015 Sep; 115(3):281-7.

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

58. Applegate LM, Louis ED Essential tremor: mild olfactory dysfunction in a cerebellar disorder. Parkinsonism Relat Disord. 2005 Sep; 11(6):399-402.

59. Ali Rıza Sonkaya Esansiyel Tremor Hastalarında Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Kütanöz Sessiz Periyod Değişikliklerinin İncelenmesi Tıpta Uzmanlık Tezi 2014

60. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, Benito-León J, Tan EK, Abbruzzese G, et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. Vol. 34, Movement Disorders. 2019.

61. Findley LJ, Cleeves L, Calzetti S. Primidone in essential tremor of the hands and head: A double blind controlled clinical study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1985;48(9).

62. Gorman WP, Cooper R, Pocock P, Campbell MJ. A comparison of primidone, propranolol, and placebo in essential tremor, using quantitative analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1986;49(1).

63. Ondo WG, Jankovic J, Connor GS, Pahwa R, Elble R, Stacy MA, et al. Topiramate in essential tremor: A double-blind, placebo-controlled trial. Neurology. 2006;66(5).

64. Connor GS, Edwards K, Tarsy D. Topiramate in essential tremor: Findings from double-blind, placebo-controlled, crossover trials. Clin Neuropharmacol. 2008;31(2).

65. Connor GS. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. Neurology. 2002;59(1).

66. Frima N, Grünewald RA. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of topiramate in essential tremor. Clin Neuropharmacol. 2006;29(2).

67. Jain S, Lo SE, Louis ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: How are we misdiagnosing essential tremor? Archives of Neurology. 2006 aug;63(8):1100-4.

68. Günther Deuschl, Jan Raethjen, Helge Hellriegel, RodgerElble, Treatment of patients with essential tremor The Lancet Neurology Volume 10, Issue 2, February 2011 Page 148-161

69. Akyüz G, Türkdogan D. Otonom sinir sistemi elektrofizyolojisi. Akyüz G. (Editör). Elektrodiagnoz. Ankara. Öncü Basımevi 2003: 437-63.

70. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Otonom Sinir Sistemi ile iliskili ilaçlar. Ankara: Feryal Matbaacılık San. Tic. Ltd. Sti. 2002; 1044-69.

71. Ertas M: Nöroloji. A.Emre ÖGE (editör). OSS ve Hastalıkları. İstanbul: Nobel kitabevi. 2004; 627-629.

72. Low P.A., Pfeifer M.A.: Standardization of clinical test for practice and clinical trials. Low P.A. ed., Clinical autonomic disorders. vol. 1. Mayo Foundation, Minnesota, 1993,287-96.

73. Oh JS. (2003). Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies. (3rd ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

74. Gutrecht JA. Sympathetic skin response. J Clin Neurophysiol 1994; 11: 519-24.

75. Freeman R.Noninvasive evaluation of heart variability. In: Low PA (ed), Clinical autonomic disorders (2nd ed). Lipincott- Raven, Philadelphia, pp 297- 307, 1997.

76. Tröster AI, Woods SP. Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo-cortical pathophysiology? Eur J Neurol 2002; 9: 143–51.

77. Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. Neurology 2006; 66: 69–74.

78. Louis ED, Benito León J, Vega Quiroga S, Bermejo Pareja F. Faster rate of cognitive decline in essential tremor cases than controls: a prospective study. European Journal of Neurology 2010;17(10):1291-1297.

79. Lombardi WJ, Woolston DJ. Cognitive deficits in patients with essential tremor. Neurology 2001; 57: 785–90.

80. Passamonti L, Novellino F. Altered cortical-cerebellar circuits during verbal working memory in essential tremor. Brain 2011; 134: 2274–86.

81. Cerasa A, Passamonti L. Fronto-parietal overactivation in patients with essential tremor during Stroop task. Neuroreport 2010; 21: 148–51.

82. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960;23(1):56-62.

83. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenirlik ve geçerlik çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi 1998; 9: 114-117

84. Baxendale S. Neuropsychological assessment in epilepsy. Pract Neurol. 2018;18(1):43–8.

85. Bilder RM, Reise SP. Neuropsychological tests of the future: How do we get there from here? Clinical Neuropsychologist. 2019 Feb 17;33(2):220–45.

86. Carson N, Leach L, Murphy KJ. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. Int J Geriatr Psychiatry. 2018 Feb 1;33(2):379–88.

87. Ozdilek B, Kenangil G. Validation of the Turkish Version of the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA-TR) in patients with Parkinson's disease. The Clinical Neuropsychologist. 2014;28(2):333-43.

88. Selekler K, Cangöz B, Uluc S. Montreal bilissel degerlendirme ölceginin hafif bilissel bozukluk ve alzheimer hastalarini ayirtedebilme gücünün incelenmesi. Turkish Journal of Geriatrics. 2010;13: 166-71.

89. Larsson T, Sjogren T. Essential tremor: a clinical and genetic population study. Acta Psychiatr Scand Suppl 1960; 36(Suppl 144):1—176.)

90. Baughman FA JR, Hıggıns JV, Mann JD. Sex chromosome anomalies and essential tremor. Neurology 1973; 23: 623-5.

91. Jimenez FJ, Alonso Navarro H, Garcia-Martin E, et al. Update on genetics of essential tremor.Acta Neurol Scand 2013: 128: 359-71.

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

93. Chandran V, Pal PK, Reddy JY, Thennarasu K, Yadav R, Shivashankar N. Non-motor features in essential tremor. Acta Neurol Scand. 2012;125(5):332-337. doi:10.1111/j.1600- 0404.2011.01573.x

94. Louis ED. Essential tremors: a family of neurodegenerative disorders? Arch Neurol 2009; 66:1202-1208.

95. Benito-León J. Essential tremor: a neurodegenerative disease? Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2014; 4: 252.

96. Collins K, Rohl B, Morgan S, Huey ED, Louis ED, Cosentino S. Mild Cognitive Impairment Subtypes in a Cohort of Elderly Essential Tremor Cases. 2017;1–10.

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

98. Bermejo-Pareja F, Louis ED, Benito-Leon J. Risk of incident dementia in essential tremor: a population-based study. Mov Disord 2007; 22: 1573–1580

99. Janicki SC, Cosentino S, Louis ED. The cognitive side of essential tremor: what are the therapeutic implications? Ther Adv Neurol Disord. 2013 Nov;6(6):353-68.

100. Louis ED, J. Benito-Leon, S. Vega-Quirogag, F. Bermejo-Parejae. the Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Faster rate of cognitive decline in essential tremor cases than controls: a prospective study. Eur J Neurol 2010;1.

101. Louis ED, Huey ED, Gerbin M, Viner AS. Depressive traits in essential tremor: impact on disability, quality of life, and medication adherence. Eur J Neurol. 2012 Oct;19(10):1349-54. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03774.x. Epub 2012 May 29. PMID: 22642492; PMCID: PMC3434295.

102. Kim JS, Oh YS, Park HE, Lee SH, Park JW, Song IU, An JY, Park HJ, Son BC, Lee KS. Cardiovascular autonomic dysfunctions in elderly patients with essential tremor: comparison with healthy controls. Neurol Sci. 2016 May;37(5):711-6. doi:10.1007/s10072-015-2465-x. Epub 2016 Jan 4. PMID: 26728270.

103. Yaşar H, Büyüklü M. Investigation of the Cardiac Autonomic Functions in Patients with Essential Tremor. Koşuyolu Heart Journal. 2022;25(2):170-6.