

T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Aslı AKSOY GÜNDOĞDU

ESANSİYEL TREMOR HASTALARINDA KAN AĞIR
METAL KONSANTRASYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. İbrahim KORUCU

TEKİRDAĞ-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, çalışkanlığı ve iş disipliniyle örnek aldığım Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Nilda Turgut'a; tezimin her aşamasında samimiyet, hoşgörü ve sabırla desteğini esirgemeyen, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım danışman hocam Doç. Dr. Aslı Aksoy Gündoğdu'ya; eğitim hayatım boyunca emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Aysun Ünal, Dr. Öğr. Üyesi Bengü Altunan, Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem Deniz'e; laboratuvar aşamasında desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Nurten Bahtiyar'a ve çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca bugünlere gelmemde büyük emekleri olan değerli aileme ve her daim desteğini esirgemeyen müstakbel eşim Dr. Ece Çaylak'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| TEŞEKKÜR | ii |
| İÇİNDEKİLER..... | iii |
| SİMGE VE KISALTMALAR..... | iv |
| TABLOLAR DİZİNİ..... | v |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | vi |
| GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| GENEL BİLGİLER..... | 2 |
| TREMORLAR | 2 |
| ESANSİYEL TREMOR..... | 10 |
| AĞIR METALLER VE TOKSİK ETKİLERİ..... | 25 |
| GEREÇ VE YÖNTEMLER | 29 |
| HASTA GRUBUNUN SEÇİMİ | 29 |
| YÖNTEM..... | 29 |
| ÇALIŞMADA KULLANILAN ÖLÇEKLER VE TESTLER..... | 31 |
| VERİLERİN İSTATİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ | 33 |
| BULGULAR | 34 |
| TARTIŞMA..... | 54 |
| SONUÇLAR..... | 61 |
| ÖZET | 63 |
| SUMMARY | 65 |
| KAYNAKLAR..... | 67 |
| EKLER | 80 |
| EK 1. TEMEL TREMOR DEĞERLENDİRME DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ | 80 |
| EK 2. FAHN-TOLOSA-MARİN TREMOR DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ..... | 83 |
| EK 3. BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ..... | 88 |
| EK 4. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ..... | 89 |
| EK 5. EPWORTH UYKULULUK ÖLÇEĞİ..... | 90 |
| EK 6. PİTTSBURGH UYKU KALİTE İNDEKSİ (PUKİ) | 91 |
| EK 7. ETİK KURUL KARAR FORMU | 92 |

SİMGE VE KISALTMALAR

| | |
|-----------------|--|
| ET | Esansiyel Tremor |
| EMG | Elektromiyografi |
| IPMDS | Uluslararası Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozukluğu Cemiyeti |
| MDS-TRIG | Hareket Bozukluğu Derneği Tremor Araştırma Grubu |
| Hz | Hertz |
| PH | Parkinson Hastalığı |
| PET | Pozitron Emisyon Tomografi |
| SPECT | Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi |
| MRG | Manyetik Rezonans Görüntüleme |
| SSRI | Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü |
| GABA | Gama Aminobütirik Asit |
| DSM-V | Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı -V |
| OD | Otozomal Dominant |
| FUS/TLS | Fused in Sarcoma/Translated in Liposarcoma |
| GWAS | Genome Wide Association Studies |
| NAA | N-asetil aspartat |
| DTG | Difüzyon Tensör Görüntüleme |
| BOS | Beyin Omurilik Sıvısı |
| WHIGET | Washington Heights Inwood Genetic Study of Essential Tremor |
| VİM | Ventrolateral Medial Nucleus |
| DBS | Derin Beyin Stimülasyonu |
| AAN | American Academy of Neurology |
| ICP-OES | Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy |
| EDTA | Etilen Diamin Tetraasetik Asit |
| RPM | Revolution/Rate Per Minute |
| EUÖ | Epworth Uykululuk Ölçeği |
| PUKİ | Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi |
| BDÖ | Beck Depresyon Ölçeği |
| BAÖ | Beck Anksiyete Ölçeği |
| TETRAS | Temel Tremor Değerlendirme Değerlendirme Ölçeği |
| FTM-TDÖ | Fahn-Tolosa-Marin Tremor Değerlendirme Ölçeği |

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Tremoru arttıran ilaçlar

Tablo 2. Metallerin sınıflaması

Tablo 3. Esansiyel tremorda ayırıcı tanı

Tablo 4. Esansiyel tremor tedavi seçenekleri

Tablo 5. Hasta grubunun klinik özellikleri

Tablo 6. Hasta ve kontrol grupları arasındaki demografik verilerin karşılaştırılması

Tablo 7. Hasta ve kontrol grupları arasında özgeçmiş, soygeçmiş, meslek ile ilişkilerin incelenmesi ile ortaya çıkan parametreler

Tablo 8. Hasta ve kontrol grupları arasında kan ağır metal düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 9. Gruplar içerisinde bulgulara göre Al kan düzeyinin ($\mu\text{g}/\text{dl}$) karşılaştırılması

Tablo 10. Gruplar içerisinde bulgulara göre Cd kan düzeyinin ($\mu\text{g}/\text{dl}$) karşılaştırılması

Tablo 11. Gruplar içerisinde bulgulara göre Cr kan düzeyinin ($\mu\text{g}/\text{dl}$) karşılaştırılması

Tablo 12. Gruplar içerisinde bulgulara göre Sb kan düzeyinin ($\mu\text{g}/\text{dl}$) karşılaştırılması

Tablo 13. Gruplar içerisinde bulgulara göre Zn kan düzeyinin ($\mu\text{g}/\text{dl}$) karşılaştırılması

Tablo 14. Hasta grubunun mesleki temas durumuna göre kandaki ağır metal düzeyi ile korelasyonu

Tablo 15. Hastaların kandaki ağır metal düzeyleri ile klinik parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi

Tablo 16. Hastaların kandaki ağır metal düzeyleri ile hastalık süresi arasındaki ilişki

Tablo 17. Hastalık süresi ile klinik ölçekler, nöropsikiyatrik değerlendirme ve uyku ölçekleri arasındaki ilişki

Tablo 18. Gruplara göre nöropsikiyatrik değerlendirme ve uyku ölçek puanlarının karşılaştırılması

Tablo 19. Gruplara göre nöropsikiyatrik değerlendirme ve uyku ölçek kategorileri arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Tablo 20. Hastaların kan ağır metal düzeyi ile nöropsikiyatrik değerlendirme ve uyku ölçekleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

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

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

Şekil 3. Esansiyel tremor (ET) ile ilişkili bulunan genler.

Şekil 4. Al kan düzeyi ($\mu\text{g}/\text{dl}$) ile hasta ve kontrol grupları arasındaki ilişki

Şekil 5. Cr kan düzeyi ($\mu\text{g}/\text{dl}$) ile hasta ve kontrol grupları arasındaki ilişki

Şekil 6. Sb kan düzeyi ($\mu\text{g}/\text{dl}$) ile hasta ve kontrol grupları arasındaki ilişki

Şekil 7. Cd kan düzeyi ($\mu\text{g}/\text{dl}$) ile hasta ve kontrol grupları arasındaki ilişki

Şekil 8. Zn kan düzeyi ($\mu\text{g}/\text{dl}$) ile hasta ve kontrol grupları arasındaki ilişki

GİRİŞ VE AMAÇ

Esansiyel Tremor (ET); üst ekstremiteler ve/veya diğer vücut bölümlerinin tutulumu ile karakterize, postüral ve kinetik tremorun belirgin olduğu kronik nörolojik hastalıktır (1). ET en sık görülen hareket bozukluklarından biri olup, insidansı genç erişkin ve 60 yaş üstü olmak üzere bimodal artış göstermektedir. Ülkemizde 40 yaş üstü bireylerde prevalansı %4 olarak belirlenmiş olup, yaşla beraber prevalansı artarak 60 yaş üstünde prevalansı %10'u bulabilmektedir (2). Hastalık etiolojisinde hem genetik hem de çevresel faktörler oldukça önemli rol oynamaktadır. Genetik açıdan 3q13, 2p22 ve 6p kromozom lokuslarında hastalık tanımlanmıştır (3-5). ET ve çevresel faktörlerle ilişki açısından ağır metaller, organik çözücüler (6), pestisitler (7,8), β -karbolin alkaloidler (9) incelemiş olup, bu etkenler predispozan faktör olarak tanımlanmıştır. Ancak hastalığın nörodejeneratif bir hastalık olup olmadığı halen tartışılan bir konudur.

Ağır metaller, yüksek atom ağırlığına ve sudan en az beş kat daha fazla yoğunluğa sahip, doğal olarak oluşan elementlerdir (10,11). Endüstriyel, tarım, tıbbi ve teknolojik uygulamalar çevrede geniş dağılımlarına yol açarak insan sağlığı ve çevre üzerinde olumsuz etki göstermektedir (12). Toksikite; doz, maruz kalma yolu (enteral, parenteral, inhalasyon, mukozal, epidermal, vs) ve kimyasal türlerin yanı sıra maruz kalan bireylerin yaşı, cinsiyeti, genetiği ve beslenme durumu gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (10). Solunum, gastrointestinal, endokrin, kardiyovasküler, reproduktif, sinir sistemini etkileyebilmektedir (13). Ağır metal maruziyetinin beyinde bazal gangliyonları tercih eden birikimi neticesinde her tür hareket bozukluğunun ortaya çıkabildiği bilinmektedir (14). Bu birikim nedeniyle Wilson, Parkinson, Alzheimer, Huntington Hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkisi saptanmıştır (15-17). Akut ağır metal maruziyetlerinin çoğu, konfüzyon, duygudurum değişiklikleri, baş ağrısı, nöbet

ve komaya neden olabilen ensefalopati tablosu ve ince postüral tremora yol açabilmektedir (18). ET hastalarında kanda kurşun seviyesinin tespitine yönelik araştırma yapılmıştır (19,20). Ancak literatür incelendiğinde günlük hayatımızda sık maruz kaldığımız diğer ağır metallerin (Alüminyum, Krom, Manganez, Nikel, Bakır, Çinko, Arsenik, Kadmiyum, Kalay, Antimon, Kurşun, Cıva) ET üzerine etkisi hakkında net bir veriye ulaşılamamaktadır.

Bu çalışmada, ET tanılı hastaların tremor özellikleri, uyku kaliteleri, anksiyete ve depresyon düzeylerinin kandaki ağır metal düzeyleri ile aralarındaki ilişkiyi tespit edebilmek ve bu ağır metallerin hastalık etiolojisindeki muhtemel yerini ortaya koyabilmek amaçlanmıştır.

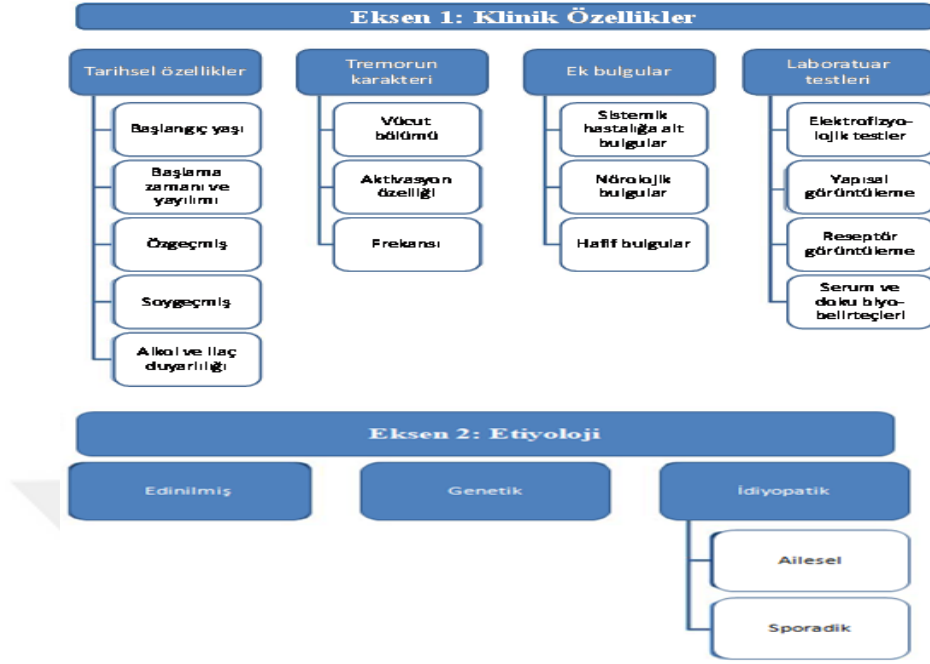


GENEL BİLGİLER

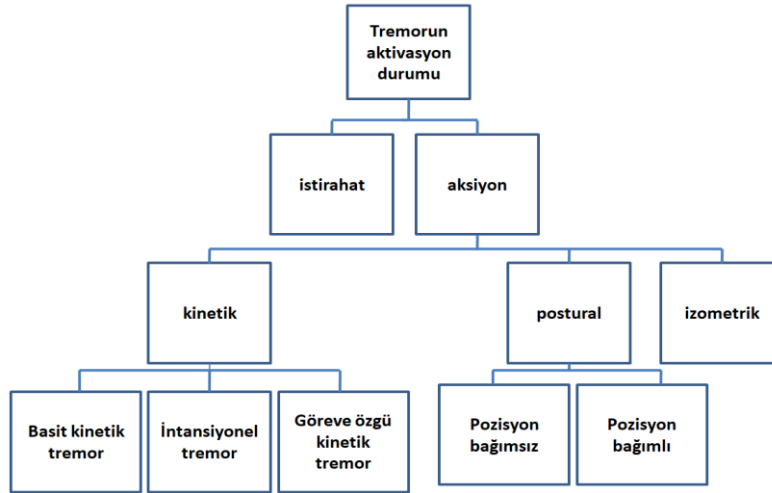
TREMORLAR

Bir vücut bölgesindeki agonist ve antagonist kasların beraber veya ardışık kasılmasıyla oluşan ritmik, istemsiz ve osilatuar hareketleri tremor olarak tanımlanmaktadır (21,22). Tremora yönelik ilk bilgilere antik çağda Hindistan, Mısır ve Yunanistan'da ulaşılmıştır (23). Tremor en sık görülen hareket bozukluğu olup (24), frekansın ve amplitüdün düzenli ve tekrarlayıcı olması ile kore, atetoz, tik gibi diğer hiperkinetik hareket bozukluklarından ayrılmaktadır (25). Ayırıcı tanısı öykü, muayene, tremorun gözlemi, ek laboratuvar ve radyolojik incelemeler ile yapılmaktadır. Tremor akselometri, elektromiyografi (EMG) veya tremor değerlendirme ölçekleri kullanılarak değerlendirilmektedir (21).

Tremorların sınıflaması yakın tarihte yayınlanan Uluslararası Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozukluğu Cemiyeti (IPMDS) konsensusunda eksen 1 ve eksen 2 olarak iki başlık halinde ayrılarak yapılmıştır (26). Eksen 1; tremorun klinik özellikleri, hastanın tıbbi öyküsü, laboratuvar bulguları ve görüntüleme sonuçlarını içerirken; eksen 2 etiyolojiiyi içermektedir (Şekil 1). Yine aynı çalışmada aktivasyon durumuna göre tremorlar detaylı olarak akış şeması içinde gösterilmiştir (Şekil 2).



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



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

Deuschl ve arkadaşlarının Hareket Bozukluğu Derneği Tremor Araştırma Grubu'nda (MDS-TRIG) 1998 yılında yayınlanan konsensuslarıyla tremor sınıflaması düzenlenmiştir. Aşağıdaki sınıflamada her bölüm için bu makale referans alınmıştır (22).

Fizyolojik Tremor

Serbest osilasyonun olduğu her eklem veya kasta ortaya çıkabilmektedir. Ses ve ekstremitte tremoru bu sınıfta görülebilirken baş tremoru fizyolojik tremor olarak değerlendirilmez.

Artmış Fizyolojik Tremor

Çoğunlukla postüral, 8-12 Hz frekansında, altta yatan bir nörolojik hastalığa bağlı olmayan ve etiyojisinin kolaylıkla tespit edilebildiği, reversibl bir tremor şeklidir.

Esansiyel Tremor

Çoğunlukla herediter özellikte olan, elleri ve bazen başı da kapsayan, temel olarak postüral bir tremordur.

Klasik Esansiyel Tremor: ET fenomenolojik bir sınıflamaya göre değerlendirilir. ET denildiğinde akla iki kavramdan birincisi, çoğunlukla herediter olan ellerde ve bazen başta da görülen klasik sendromdur, ikincisi ise klasik tremordan özellikleri belirgin olarak ayrı olan ancak sebebi bilinmeyen tremorlardır (22).

Primer Ortostatik Tremor

Ayakta dururken nadiren görülen, palpe edilebilen ve bacağa sınırlı olan (m. quadriceps veya m. gastrocnemius) ince amplitldl bir tremordur. Hastalar oturma veya uzanma sırasında problem yaşamamaktadır ancak çok ağır vakalar yürüyüş sırasında düşer. Tanı, quadriceps kasından elde edilen tipik 13-18 Hz'lik EMG kayıtlarıyla doğrulanabilmektedir. Tüm bacaklar, gövde hatta kol kaslarında bu tremor görülebilir, tonik aktivasyon sırasında hasta otururken veya uzanırken kaybolmaktadır.

Görev ve Pozisyon Spesifik Tremor

Bu tremorlar genel olarak patogenezi doğrultusunda değil, klinik özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. Bu grupta en tipik örnek primer yazıcı tremordur. Görev spesifik tremorların distoninin bir varyantı olup olmadığı, etiyojisinde ET'nin rolünün varlığı veya farklı bir patolojiye mi sahip olduğu henüz bilinmemektedir.

Primer Yazıcı Tremoru: Sadece yazı yazarken ortaya çıkmakta olup elin diğer hareketlerinde meydana gelmemektedir. Güncel tanımda distoni veya distonik postürün varlığı yazıcı tremoru tanısını dışlamaktadır. Tremorun frekansı ET'ye benzer şekilde 4-8 Hz'dir. Olguların %30 ile %50 'sinde alkol kullanımı ile rahatlama gözlenmektedir. Tedavide ET'ye benzer şekilde propranolol, primidon, antikolinerjikler kullanılır; lokal botulinum enjeksiyonu denemektedir (27).

İzole Ses Tremoru: Sadece konuşma esnasında sesin titrekle olmasıyla karakterize olup vücudun diğer bölgelerinde tremor görülmez. Ses tremoru serebellar hastalıklarda veya klasik ET'de ortaya çıkar. Tremor sadece sese sınırlıysa ve daha olasılıkla distonik ses tremoru düşünülmeğe (duygusal konuşma eylemi sırasında, şarkı söylerken veya sesin tizliğini değiştirirken tremor sonlanıyorsa) hastalar izole ses tremoru tanısını almaktadır.

Distonik Tremor

Distoni ile etkilenmiş bir vücut bölümünde izlenen düzensiz amplitüdü, değişken frekanslı, istirahatte kaybolan postüral-kinetik özellikte bir tremordur. Çoğunlukla 7 Hz'den yavaş bir frekansa sahip, pozisyona ve göreve spesifiktir. Duysal hile (sensory trick) gibi basit hareketler ile düzeltilmesi distoni için tipiktir. (Örnek olarak boyun distonisinin çeneye dokunularak düzeltilmesi) (28,29).

Parkinsoniyen Tremor Sendromları

Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası kriterlerine (30) göre, Parkinsoniyen sendromlar 3 aşamada değerlendirilir. İlk aşamada parkinsonizmin 5 temel bulgusu aranır; bradikneziye üç bulgudan en az birinin eşlik etmesi gerekir; kaslarda rijidite, 4-6 Hz istirahat tremoru, primer görsel serebellar veya proprioseptif işlev bozukluğuna bağlı olmaksızın postüral instabilite. Böylece parkinson sendromu tanısı alan hastada, ikinci aşamada Parkinson hastalığı (PH) açısından dışlayıcı kriterler aranır. Üçüncü aşamada, PH için prospektif kriterler olarak şu 8 özellikten en az 3'ü aranır;

1. Unilateral başlangıç
2. Halihazırda istirahat tremoru
3. İlerleyici bozukluk
4. Başlangıç tarafında baskın ısrarlı asimetri
5. Levodopaya %70-100 yanıt

6. Levodopa ile tetiklenen ağır kore
7. 5 yıl veya daha fazla levodopa yanıtı
8. 10 yıl veya daha uzun süren klinik seyir (30)

PH'de çeşitli tremor tipleri görülebilmektedir. Klinik görünüm aşağıda belirtilmiştir.

Tip I Klasik Parkinsoniyen Tremor: Saf istirahat tremoru hastaların önemli bir kısmında görülmekte olup, 4 Hz'den yüksek frekanslıdır; ancak üst limiti bilinmemektedir. Erken dönemde daha yüksek frekanslı istirahat tremorları da (özellikle hastalığın başlangıç döneminde) görülebilmektedir. PH'de istirahat tremoruna postüral/kinetik tremor eşlik edebilmektedir. İstirahat, postüral ve kinetik tremoru arasındaki frekans farkı sıklıkla 1.5Hz veya daha az olup aynı frekansta kabul edilerek istirahat tremorunun devamı olarak değerlendirilir

Tip II Parkinsoniyen Tremor: Bu grupta postüral/kinetik tremor istirahat tremoruna göre 1.5 Hz'den daha yüksek frekans göstermektedir. Bazı hastalarda postüral tremor baskın ve daha uzun süredir olup, kritik nokta olarak aradaki frekans farkı 1.5Hz'den fazladır. Bu durumda tablo ET ile PH kombinasyonu olarak düşünülmektedir (hastaların %10'undan azdır).

Tip III Saf Postüral/Kinetik Tremor: İzole postüral/kinetik tremorlar PH'nin özellikle akinetik-rijid varyantında görülebilir ve 4-8 Hz frekansındadır. Ağır postüral tremorlar ve intansiyonel tremor ET varyantı olarak düşünülmektedir. Ancak bu tablo bazen artmış fizyolojik tremordan ayırt edilemez.

Monosemptomatik İstirahat Tremoru: Bazı hastalarda bradikinezi veya rijidite olmaksızın istirahat ve/veya postüral tremor görülmektedir. Hastaların bir kısmında dopaminerjik bir bozukluğa işaret eden PET bulguları saptanmıştır ve bu durum PH'nin doğal seyrine uyduğu için iki sene takip edilmeleri önerilmektedir.

Serebellar Tremor

Serebellar tremor, tek başına ya da baskın olarak istemli hareketle ortaya çıkan, unilateral veya bilateral özellikte, postüral tremorun eşlik edebildiği, 5 Hz'den daha yavaş tremorlardır. Serebellar tremora sıklıkla sakkadik göz hareketlerinde bozukluk, dizartrik konuşma, yürüyüş ataksisi ve hipotoni gibi diğer serebellar bulgular eşlik etmektedir (27).

Titübasyon, baş veya gövdenin sıklıkla etkilendiği, serebellar inen/çıkan yollardaki patolojiden kaynaklandığı düşünölen ve postürle ortaya çıkan yavaş frekanslı bir tremor tipidir.

Holmes Tremoru

Rubral tremor, orta beyin tremoru, talamik tremor, miyoritmi, Benedikt Sendromu gibi çeşitli isimlerle anılmış olup benzer kliniklere sahip ama lezyon yeri çok farklı olan vakalar nedeniyle topografik yerine göre kliniği ilk tanımlayan G. Holmes'a ithafen "Holmes Tremoru" denilmektedir. Ritmik olmayan, hem postural hem de istirahatte ve istemli harekette ortaya çıkan düzensiz tremorlardır. Frekansı genellikle 4.5 Hz'den az olup, tetikleyici patolojik süreçten 4 hafta ile 2 sene gibi bir süre sonra kliniğin ortaya çıkması tipiktir. Patoanatomik çalışmalar ve Pozitron Emisyon Tomografi (PET) verileriyle dopaminerjik sistem, serebellotalamik yolların ve bu sistemlerin kortikal projeksiyonlarını etkilediği gösterilmiş ve klinik tablodan sorumlu olduğu düşünölmüştür (31).

Palatal Tremor

Palatum ve komşu yapıları tutan tremor tipidir. Semptomatik ve esansiyel palatal tremor olarak ikiye ayrılmaktadır.

Semptomatik palatal tremor, levator veli palatininin ritmik osilasyonu ve eşlik eden oliver hipertrofisi (beyin sapı/serebellum hasarını takiben gelişen ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile gösterilebilen) ile tanı almaktadır. Beyin sapından innerve olan diğer kaslar veya ekstremitte kaslarının ritmik hareketi sıklıkla eşlik etmektedir. Esansiyel palatal tremor, oliver psödohipertrofi veya başka bir lezyon olmaksızın; başlıca tensor veli palatininin tutulması ve yumuşak damağın ritmik hareketlerine kulakta bir "klik" sesinin eşlik etmesiyle tanı almaktadır. Ekstremitte veya göz kaslarının tutulması beklenmez.

Palatal tremor ikiye ayrılmış olsa da henüz sınıflanamamış palatum ve komşu yapıları tutan ritmik hareket bozuklukları mevcuttur. Palatal miyoklonus teriminin kullanılması güncel patofizyolojik ve patoanatomik veriler ışığında önerilmektedir.

İlaca Bağlı ve Toksik Tremorlar

İlacın alınmasından sonra kanda efektif terapötik doza ulaşmasıyla ortaya çıkan tremor tipidir. En sık semptomimetik veya antidepresan kullanımını sonrası görölmekle birlikte ayrıca alkol veya ilaç çekilme etkisine bağlı 6 Hz üzeri frekansta tremor ortaya çıkabilmektedir.

İlaç ilişkili tremorun ayırıcı tanısında ilacın alımıyla tremor arasında ve tremor ile doz arasında bağlantı olması ve zaman içinde tremorda progresyon olmaması göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer tıbbi durumların da dışlanması gerekmektedir (32). Antiaritmikler, antibiyotikler, antiviraller, antimikotikler, antidepresanlar ve duyu durumu düzenleyiciler, antiepileptikler, bronkodilatörler, kemoterapötikler, hormonlar, immünsüpresanlar, metilksantinler, nöroleptikler ve dopamin boşaltıcı etkili ilaçlar tremor ortaya çıkarabilmekte, ancak tremorun karakteri aynı gruptaki ilaçlar arasında farklılık gösterebilmektedir. Valproat aksiyon ve istirahat tremoruna bir arada yol açabilmekte iken amitriptilin sadece aksiyon tremoruna yol açması beklenir (32,33). Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) hem aksiyon hem istirahat tremoru ortaya çıkarabilmektedir (32). Haloperidol ve tetrabenazin postural ve istirahat tremoru yapabilmektedir (32). İlaç ilişkili tremorların simetrik olması beklenir; ancak ilaca bağlı sekonder parkinsonizmde sıklıkla tek taraflı istirahat tremoru görülebilmektedir (32). Tremoru arttıran ilaçlar Tablo-1’de listelenmiştir (34).

Lityum ilişkili tremor, artmış fizyolojik tremor spektrumu kategorisinde 8- 12 Hz frekansındadır ve genellikle üst ekstremiteleri etkilemektedir (32). İnsidansının %53 olduğu düşünülmektedir (33). Tremorun şiddeti lityumun başlandığı ilk dönemlerde daha fazla olup zamanla azalmaktadır. İlacın terapötik sınırlarda kullanımına rağmen bu tremorun kabalaşması lityum intoksikasyonuna işaret etmektedir (33). İlacın uzun yıllarca kullanımı ile aksiyon tremoru yerini parkinsoniyen bir tremora bırakabilmektedir (33). Lityumun tremor ortaya çıkarmasında etkili olan mekanizma bilinmemektedir, bu nedenle ilacın azaltılması, mümkünse kesilmesi, ilacın kesilemediği halde ise non-selektif beta agonistlerin (propranolol) eklenmesi önerilmektedir (32).

Tardif diskinezi, ilaç ilişkili parkinsonizmin farklı bir tipi olup uzun süreli nöroleptik kullanımı sonrası ortaya çıkmaktadır (27). Bu tabloda 3-5 Hz frekansında postüral tremor belirgin olup istirahatte ve intansiyonel olarak da ortaya çıkabilmektedir (22). Antikolinerjikler, antidepresanlar (özellikle fluoksetin), antiemetikler (özellikle metoklopramid), antikonvülsanlar, antihistaminikler, dekonjestanlar, antiparkinsoniyen ajanlar, dopamin antagonistleri, anksiyolitikler, duygudurum düzenleyicileri, psikostimulan ajanların kullanımı sonrasında ortaya çıkabilmektedir. Sorumlu ilacın kısa veya uzun süreli kullanımında, ilacın kesilmesi, değişimi veya dozunun azaltılması sonrasında görülebilmektedir. Tardif diskinezi ilacın kesilmesinden sonra bir ay süre ile yakınmaların devam etmesi beklenmektedir (35). Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-V) tanı kriterleri dopamin antagonisti ilişkili tardif diskinezi tanısında faydalıdır. Tablonun etiolojisinde postsinaptik

dopamin reseptör duyarlılığı hipotezi yeterli bir açıklama getirememiştir (36). GABA azalması, kolinerjik yetersizlik, oksidatif stres, bozulmuş sinaptik plastisite ve nörotoksisite alternatif olarak sunulan hipotezlerdir (36).

Tavşan sendromu (Rabbit Syndrome) antipsikotik ile indüklenen ve oral tardif diskinezi ile karışan hareket bozukluğudur. Tavşan sendromunda ağızda-dudaklarda 5 Hz frekansında ritmik ve sadece dikey düzlemde olan çığneme hareketine benzer istemsiz dudak hareketleri gözlenirken, tardif diskinezide dil hareketleri bu duruma eşlik edebilmektedir (37).

Tablo 1. Tremoru arttıran ilaçlar (34)

| | |
|--|---------------------------|
| Amiodaron | Hipoglisemik ajanlar |
| Amfetamin | Lityum |
| Atorvastatin | Metoklopramid |
| Beta adrenerjik agonistler (albuterol) | Metilfenidat |
| Epinefrin | Psödoefedrin |
| Fluoksetin | Terbutalin |
| Haloperidol | Teofilin |
| Kafein | Tiroid hormonları |
| Karbamazepin | Trisiklik antidepresanlar |
| Kortikosteroidler | Valproik asit |
| Siklosporin | Verapamil |

Periferik Nöropatlere Bağlı Tremor Sendromları

Özellikle gamaglobulin eksikliğine bağlı nöropatiler başta olmak üzere demiyelinizan nöropatiler, periferik nöropatiye bağlı tremor sendromlarının en sık sebepleri arasında yer almaktadır. Gammapatilerde sıklıkla postüral ve kinetik özellikte bir tremor görülmekte ve eldeki tremor frekansının ekstremitenin proksimal kısmından daha düşük olması beklenmektedir.

Psikojen Tremor

Ani başlangıç, remisyonlar, istirahat tremoru ve intansiyonel tremorun olağan dışı kombinasyonları, distraksiyon ile tremor amplitüdünün azalması, stresör faktörler ile tetiklenebilmesi ve somatizasyon öyküsü psikojen tremoru düşündürmektedir.

Sınıflandırılmayan Tremorlar

Daha önce tanımlanmış herhangi bir tremor tipine uymayan özellikte tremorlar bu grupta yer almaktadır.

ESANSİYEL TREMOR

Esansiyel Tremor Tanımı

Esansiyel tremor; postural ve kinetik özelliğın belirgin olduğu, ilerleyici, kronik bir nörolojik hastalıktır (38). En sık üst ekstremitede görülmesine rağmen alt ekstremitte tutulumu, baş ve ses tremoru eşlik edebilmektedir. Frekansı genellikle 4-12 Hz'dir (21). En sık görülen hareket bozukluğu ve tremor şeklidir. Çok sık görülmesine rağmen tanı konusunda yanımlar sık olmakta ve hastalar %30-%50 oranında PH, distoni gibi yanlış teşhis almaktadır (38).

Tremor teriminin kökeni antik çağlara dayanmasına rağmen "esansiyel tremor" yakın dönemde kullanılmaya başlanmıştır. 1874 yılında Pietro Buressi üst ekstremitelerinde şiddetli aksiyon tremoru ve baş tremoru olan, etiyojisi bulunamayan 18 yaşındaki hastasını sunarken "tremore semplice essenziale" terimini önermiştir. Bundan 5 yıl sonra Edoardo Maragliano sunduğu; aile öyküsü olan ve erken başlangıçlı vakalarına "tremore essenziale congenito" terimini önermiştir. Anton Nagy "essentieller tremor" terimini ilk kez kullanmıştır (39).

Esansiyel Tremor Epidemiyolojisi

Esansiyel tremor sık olarak her yaş grubunda görülebilmesine rağmen insidansı genç erişkin ve 60 yaş üstü olmak üzere bimodal dağılım göstermektedir. Hastalar en sık 20-60 yaşları arasında tanı almaktadır. Hastalığın kadın ve erkekte eşit oranda görüldüğünü bildiren yayınlar olduğu gibi bazı yayınlarda da erkek/kadın oranının 2,26/1,0 olduğu bildirilmiştir (24,40,41).

Esansiyel tremor prevalansına dair farklı veriler mevcuttur. Louis ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınladığu meta analizde, 5 kıta 19 ülke odaklı çalışmada ET prevalansının %0,8 ile %20,5 arasında değıştiği belirtilmektedir. Aradaki büyük farka; etnik değışiklikler, toplum ortalama yaşlarındaki farklılık ve metodolojik farklılıklar gibi etkenlerin neden olduğu düşünölmektedir (24).

Ölkemizde 40 yaş üstü bireylerde prevalansı %4 olarak belirlenmiş olup, yaşla beraber prevalansı artarak 60 yaş üstünde %10'u bulabilmektedir (2). Bölgesel yapılan çalışmalara bakıldığında Güler ve arkadaşları tarafından Edirne'de 3008 kişide ET prevalansı %5,8 olarak bulunmuştur (42). Mersin'de Doğu ve arkadaşları tarafından popölasyon temelli yapılan

çalışmada 40 yaş üstü bireylerde ET prevalansı %4 olarak bulunmuştur (2). Sur ve arkadaşlarının İstanbul'da yaptığı başka bir çalışmada da 18 yaş üstünde ET prevalansı %3,09 olarak bulunmuştur (43).

Esansiyel tremorun insidansını belirlemek için yapılan bir çalışmada insidans 100 000'de 23,7 olarak saptanmış olup yaşla artış görülmüştür (44). İspanya'da 65 yaş ve üstü kişilerde yapılan nüfus tabanlı bir çalışmada insidans 100 000'de 616 olarak bulunmuştur (40).

Esansiyel Tremor Etiyolojisi

ET için tanımlanmış çok sayıda risk faktörü vardır. Yaş ET için önemli bir risk faktörüdür. ET insidansının 45 yıllık verileri değerlendirilerek hesaplandığı 1984'te yayınlanan bir çalışmada 50-59 yaş arasında 100 000'de 34,6, 60-69 yaş arasında 100 000'de 58,6, 70-79 yaş arasında 100 000'de 76,6 ve 80 yaş üstünde 100 000'de 84,3 saptanmıştır (44). Louis ve arkadaşları ET prevalansının 65 yaş üstünde %4,6 iken, 95 yaş üstünde %21,7 olduğunu belirtmişlerdir (24).

Etnik köken risk faktörleri arasında yer almaktadır. Amerika'da yapılan bir çalışmada ET prevalansının beyazlarda, siyahlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (45). Dört farklı etnik unsuru içeren popülasyon temelli bir prevalans çalışmasında, Hintlilerde Çinlilere göre daha yüksek saptanmıştır (46). Etnik farklılıkların ET'nin görülme sıklığını değiştirdiğini gösteren başka çalışmalar da mevcuttur (47).

Aile öyküsü olmasının ET için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Danimarka'da 92 ikizi kapsayan çalışmada ET risk oranı monozigotik ikizlerde %93, dizigotik ikizlerde %29 olarak bulunmuştur (48). Daha önce 2p ve 3q kromozomları üzerinde yapılmış çalışmalar mevcuttur (47). Literatürde ailevi yatkınlığın %17'den %50' ye varan oranlarda olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. ET riskinin 1. derece akrabalarında 4,7 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (49).

ET'ye predispozan faktör olarak bazı vaka kontrol çalışmaları, ağır metal ve organik çözücüler (6), pestisitler (7)(8), β -karbolin alkaloidler (9) dahil olmak üzere olası çevresel faktörleri incelemiştir. Metaller yaşam için gerekli olup gerekenden az veya çok alınmasının zararlı olduğu bilinmektedir. Kandaki düzeyi hormetik U şeklinde bir doz-yanıt eğrisi oluşturmaktadır ve bu düzeyin değişmesiyle fizyolojik metal dengesi bozularak toksisite göstermektedir (50). Vücutta bulunan metaller yaşam için gerekli olup olmamalarına göre esansiyel ve esansiyel olmayan (non esansiyel) olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo-2) (18). Bu metaller, enzim için kofaktör veya metalloproteinlere katılma yoluyla önemli roller

üstlenmektedir. Optimal alım seviyelerinde yararlı fizyolojik etkiye sahiptir. Örnek olarak Manganez (Mn), oksidoredüktaz, transferaz, hidrolaz, liyaz, izomeraz, ligaz, lektin ve integrin gibi çoklu enzimler için bir kofaktör olarak tüm canlı organizmalar için gereklidir (50). Mn'ye aşırı maruz kalma genellikle meslek ortamlarında meydana gelir ve Manganizm adı verilen bir duruma yol açmaktadır. Klinik olarak parkinsonizm tablosu ortaya çıkmakta, düşük amplitüdümlü postural tremor, bradikinezi, dizartri, distoni ve psikoz görülebilmektedir (18). Bakır; çevremizde sık maruz kaldığımız bir ağır metal olup, Wilson, Parkinson, Alzheimer, Huntington Hastalığı gibi beyindeki bakır homeostazındaki bozukluklarla seyreden nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (15-17). Hem organik hem de inorganik kurşun maruziyetinin tremora neden olduğu bilinmektedir (51). Kurşun gibi bir başka eser element olan cıva maruziyeti sonrası da tremor vakaları bildirilmiştir (52). Akut ağır metal maruziyetlerinin çoğu ince postüral tremor, baş ağrısı, duygudurum değişiklikleri, konfüzyon, nöbet ve komaya neden olabilen ensefalopati tablosuna yol açabilir (18). Birçok bitkide ve yüksek ısıda uzun süre pişen ette bulunan β -karbolin alkaloidlerinden harmin, harman ve harmalinin ET benzeri klinik yaptığı bilinmektedir (53).

Tablo 2. Metallerin sınıflaması (18)

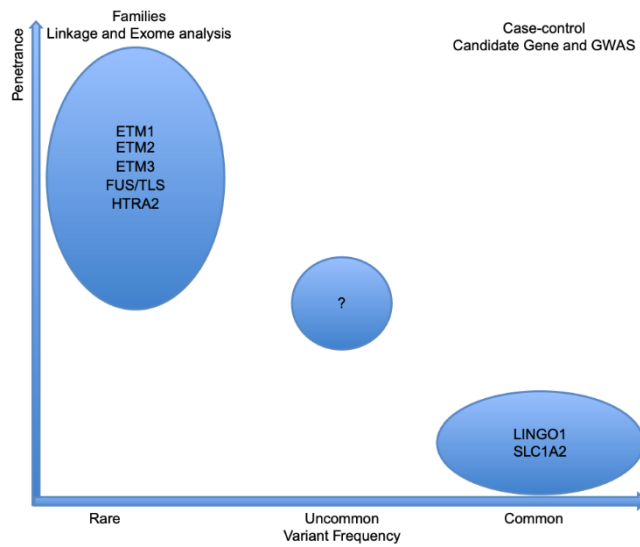
| Esansiyel Metaller | Esansiyel olmayan (Non-esansiyel) Metaller | |
|--------------------|--|--------------------|
| | Radyoaktif | Radyoaktif olmayan |
| Bakır* | Alüminyum* | Neptünyum |
| Çinko* | Arsenik* | Polonyum |
| Demir* | Cıva* | Plütonyum |
| Kalsiyum | Kalay* | Talyum* |
| Kobalt* | Kadmiyum* | Toryum |
| Magnezyum | Kurşun* | Uranyum* |
| Manganez* | Krom* | |
| Molibden | Nikel | |
| Selenyum* | Titanyum* | |
| Sodyum | | |

*Nörotoksik Metaller

Esansiyel tremorun ailevi bir özelliği olduğu bilinmesine rağmen henüz ET'ye spesifik bir gen tanımlanamamıştır. Genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin rolü olduğu

düşünülmektedir. Erken başlangıçlı ailesel ET’de aday genleri tanımlamak için yapılan çalışmada NOS3 geninin önemli olabileceği öne sürülmüştür (54).

Esansiyel tremorla ilişkili bulunan mutasyonlar arasında sıklıkla LINGO1 ve SLC1A2 mutasyonları yer almaktadır (55,56). Esansiyel tremordan 75 kişinin etkilendiği 16 aileden oluşan grupla yapılan çalışmada dikkati çeken EMT1 3q13 lokusu olup otozomal dominant (OD) bir geçiş göstermektedir (57). EMT1 bölgesinde bulunan DRD3 genindeki mutasyon 30 Fransız ailesinin 23’ünde risk faktörü olarak tespit edilse bile bu risk başka popülasyonlarda gösterilememiştir (58,59). EMT2 2p22-25 lokusu ET’li birkaç ailede gösterilmiş olup OD geçiş göstermektedir (60,61). Bir başka çalışmada 7 aileden 325 kişinin etkilendiği grupta ET’nin OD kalıtımında EMT3 6p23 lokusunun önemi ortaya konmuştur (5). RNA bağlayıcı protein Fused in Sarcoma (FUS)’da saptanan bir nonsense mutasyon ET’li geniş bir ailede bildirilmiştir (62). Bu mutasyonlar ise ET için nadir görülen ancak penetransı yüksek olan mutasyonlar arasında yer almaktadır (Şekil-3) (63).



Şekil 3. Esansiyel tremor (ET) ile ilişkili bulunan genler. Penetrans (y eksen) ve frekansı (x eksen; nadir, yaygın olmayan ve yaygın değişkenler) belirtmektedir. (FUS/TLS, Fused in Sarcoma/Translated in Liposarcoma; GWAS, Genome Wide Association Studies.) (63).

Esansiyel Tremor Patofizyolojisi

Esansiyel tremorun patolojik ve patofizyolojik özelliklerini araştırmak için çok sayıda çalışma mevcuttur ancak net bir mekanizma bulunamamıştır. Harmalin maruziyeti ile ortaya çıkan tremor patofizyolojisinde inferior oliver nükleusun ritmik deşarjları olduğunun belirlenmesinin ardından bu tremorun birçok açıdan ET’ye benzemesi nedeniyle ET

patofizyolojisinde de inferior oliver nükleusun yeri araştırılmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda bu hipotezi destekleyecek bulgu saptanmamıştır. (61,64).

Bir çalışmada tremorun dominant olduğu ekstremitenin kontralateralindeki talamusta N-asetil aspartat(NAA)/kreatin ve NAA/kolin oranında azalma olduğunu gösterilmiştir (65). Başka bir çalışmada da NAA değerlerindeki azalmanın talamusta nöron kaybı ile ilişkili olabileceği, ET hastalarında talamusun önemli bir bölge olduğu ve hücre kaybı nedeniyle ET'nin nörodejeneratif bir hastalık olabileceği ortaya konmuştur (66).

Otuz dokuz ET hastasının beyin MRG'lerinin incelendiği bir çalışmada kontrollere göre ET hastalarının serebellar vermislerinde volüm kaybı saptanmıştır (67). Yirmi dört ET hastasını içeren bir çalışmada globus pallidus, substansia nigra ve dentat çekirdekte hemosiderin birikimi saptanmıştır (68). Otuz üç ET hastasını içeren çalışmada serebellar beyaz cevherde T2-flair kesitlerinde kontrol grubuna göre daha fazla hiperintens lezyon saptanmıştır (69). ET'de nörogörüntüleme çalışmalarının incelendiği derlemede 2 çalışmada serebellar aktivite artışı gösterilmiş, 2 çalışmada ise serebellum-talamus-korteks bağlantısının bozulduğu bildirilmiştir (70). ET'li hastaların difüzyon tensör görüntülemelerinde (DTG) superior serebellar pedinkül, inferior serebellar pedinkül veya dentat çekirdekte anormallikler saptanmıştır (71-74). MRG spektroskopisi çalışmalarında ET hastalarında serebellar kortekste NAA/kreatinin oranında azalma saptanmıştır (75,76). Birçok PET ve SPECT çalışması ET'de bilateral serebellar aktivite artışını göstermiş olup (70), Boecker ve arkadaşları ET'li hastalarda kontrol grubuna göre PET incelemesinde dentat çekirdek, talamusun ventrolaterali ve premotor kortekste GABA ile ilgili değişiklikler bulmuştur (77).

ET hastalarının beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serum örneklerini kontrollerle karşılaştıran bir çalışmada ET grubunun BOS örneklerinde GABA seviyelerinin düşük olduğu saptanmıştır (78). Böylece alkol ve benzodiazepinlerin tremoru azaltıcı etki mekanizması açıklanabilmektedir (21). İnhibitör bir nörotransmitter olan GABA'nın etkisinin azalması serebellum-talamus-korteks bağlantısını etkileyerek tremora neden olmaktadır.

ET patolojisini araştırmak için yapılan çalışmalarda hastalarda belirgin purkinje hücre kaybı gösterilmiştir (79). Başka çalışmada ise ET'li hastalarda heterotopik purkinje hücre sayısında artış saptanmış olup bu artış ile toplam purkinje hücre sayısı arasında ters orantı olduğu bildirilmiştir (80). Birçok çalışmada da ET hastalarında purkinje hücrelerinin akson ve dentritlerinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir (81,82). Lee ve arkadaşları yaptığı çalışmada ET'li hastalarda glutamatın sinaptik aralıktan temizlenmesinde rol oynayan eksitatör aminoasit taşıyıcısı tip 2 düzeylerini düşük bulmuştur (83). Bu durum ET'nin patofizyolojisinde purkinje

hücrelerinin eksitotoksik hasara karşı savunmasız kaldığı şekilde açıklanabilmektedir. Bergman hücrelerinde artış ve serebellar kortikal sklerozis ET'li hastalarda saptanan diğer serebellar patolojik bulgulardır (84).

ET hastalarında %24 oranında beyin sapında Lewy cisimciklerinin bulunduğu gösterilmiş; bunun tesadüfen, normal yaşlanmayla veya PH ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (85). Ancak ET'li hastalarda Lewy cisimcikleri daha çok lokus seruleusta bulunmuştur. Bu durum, PH'nin önce dorsal vagal nükleus tutulumu ardından lokus seruleusa yayılım göstermesinden farklıdır. Purkinje hücrelerinin modülasyonunda rol oynayan lokus seruleusun etkilenmesinin ET patofizyolojisinde önemli bir yeri olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (86). Purkinje hücrelerinin serebellar korteksin ve serebellar efferentlerin ana inhibitörleri oldukları düşünüldüğünde, purkinje hücrelerinin kaybı ve morfolojik değişiklikleri, serebellar hiperaktiviteye yol açarak tremora neden olabilmektedir (86).

Esansiyel Tremor Kliniği

ET'nin en sık görülen klinik bulgusu üst ekstremitelerde bilateral postural ve kinetik karakterde 4-12 Hz frekansında olan tremordur (26). Louis ve arkadaşları ET'de kinetik tremorun postural tremordan daha baskın olduğunu belirtmiştir (87). Genellikle üst ekstremitelerin bilateral etkilenmesine rağmen tremor amplitüdünde asimetri olması sıktır (88) ve %4,4 oranında unilateral tremor olabileceği belirtilmiştir (89). ET hastalarında %1,9 ile %46,4 arası değişen oranlarda istirahat tremoru görülmekte olup bunun ileri yaş, uzun hastalık süresi ve tremor şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (90). ET'li hastalarda esas olarak PH'nin özelliği olan dişli çark bulgusu da görülebilmektedir (21). ET hastalarında intansiyonel tremor üst ekstremitelerde %44-58 oranında görülürken, alt ekstremitelerde %27,3, başta %10 saptanmıştır (91). Birçok çalışmada ET'li hastalarda baş tremorunun %26 ile %39 oranında bulunduğu ve kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğünü bildiren veriler yayınlanmıştır (92-94). Hastalığın ekstremitede dışı tutulumlarından çene tremoru %7,5, %10 ve %18 gibi oranlarda görülmektedir (95). ET'de değişik oranlarda ses tremoru da bildirilmiştir (21).

ET'li hastaların yaklaşık %50'sinde tremor alkol tüketimi ile kısmen düzelmektedir. Ancak başka etiyolojilere bağlı tremorların da alkole yanıt verebilmesi nedeniyle tanısız süreçte kullanılmamaktadır (96).

Hastalığın tremor dışı bulguları arasında işitme sorunları görülebilmektedir. ET'li hastalarda işitme bozukluğunu araştıran bir çalışmada ET grubunda işitme bozukluğu oranı %39 iken kontrol grubunda %29,4 olarak saptanmıştır (97). ET'li hastalarda göz bulguları

üzerine yapılan çalışmalarda; refleks sakkadların latans ve hızlarının arttığı, latansın tremor şiddeti ile ilişkili olduğu ve şiddetli tremoru olanlarda dismetri görülme olasılığının arttığı saptanmıştır (21). Psikiyatrik bulgular ET hastalarında sık görülen bir diğer gruptur. Yapılan çalışmalarda ET hastalarında depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları ve bitkinlik, zarardan kaçınma, endişe / kötümserlik gibi bulguların kontrol grubuna göre daha çok görüldüğü gösterilmiştir (21).

Esansiyel Tremorda Tanı

ET tanısı temel olarak anamnez ve nörolojik muayene ile konulur. Görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar tetkikleri sekonder tremor şüphesinde bu nedenlerin dışlanması için kullanılabilir fakat ET tanısında öncelikli yeri yoktur. ET en sık görülen nörolojik hastalıklardan olmasına rağmen tanı konusunda hatalar sık yapılmaktadır. Tanı hatalarına dair yapılan bir çalışmada ET tanısı alan hastaların %37 oranında başka tanılara sahip olduğu, yanlış ET tanısı aldığı bildirilmiştir (98).

Çeşitli kılavuzlarda yer alan tanı kriterleri bulunmaktadır. Bunlardan en yaygın olarak 'Hareket Bozukluğu Topluluğu Konsensus Kriterleri' ve 'Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor' (WHIGET) tanı kriterleri kullanılmaktadır. WHIGET kriterleri özellikle artmış fizyolojik tremor ve ET ayırıcı tanısında faydalıdır (22,99).

Hareket Bozukluğu Topluluğu Konsensus Kriterleri:

1. Kesin ET

1.1. Dahil Edilme Kriterleri

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

1.1.2. Tremorun 5 yıldan daha uzun süredir olması

1.2. Dışlama Kriterleri

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

1.2.2. Nedeni bilinen artmış fizyolojik tremor

1.2.3. Eş zamanlı veya kısa süre önce tremorejenik ilaçlara maruz kalma ve bırakılma dönemi

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

1.25. Psikojen tremor nedenlerinin klinik kanıtı veya öyküsünün olması

1.26. Ani başlangıç veya basamaklı kötüleşmenin varlığı

2. Olası ET:

2.1. Dahil olma:

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

2.2. Dahil olmama:

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

2.2.2. İzole ses, dil veya çene tremoru

2.2.3. Pozisyona (veya göreve) spesifik tremor

3. Muhtemel ET:

3.1. Dahil olma:

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

3.1.1.1. Parkinsonizm, distoni, myoklonus, periferik nöropati veya huzursuz bacaklar sendromu

3.1.1.2. Önemi belirsiz bazı nörolojik bulguların olması, ama bunların belli bir nörolojik hastalığın tanısını koymak için yeterli olmaması (hipomimi, hafif bradikinezi)

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

3.2. Dahil olmama:

3.2.1. Kesin ET'nin kriterlerinin 2-6. dahil olmama maddeleri

WHIGET Tanı Kriterleri

Tremor Ölçümü:

0: yok

1: Düşük amplitüdü, güçlkle görülen tremor veya aralıklı tremor

2: Tremor orta amplitüde sahip (1-2 cm) ve sürekli; açıkça titreme

3: Geniş amplitüdü (>2cm), şiddetli, sıçrayıcı tremor, görevleri tamamlamakta güçlük çekiyor (döküyor veya kalemi tutamıyor).

Değerlendirme:

1. Postüral tremor: kollar öne uzatılmış halde iken değerlendirilir.

2. Kinetik tremor

Su aktarma;

Bardaktan su içme;

Kaşıkla su içme;

Parmak burun testi.

Spirogram (99)

Kesin Esansiyel Tremor:

1. Muayenede en az bir kolda 2+ postural tremor olmalı

2. Muayenede mutlaka (i) en az dört görevde 2+ kinetik tremor veya (ii) bir görevde 2+ kinetik tremor ve ek olarak su dökme, kaşık kullanma, su içme, parmak burun testi ve spiral çizme gibi diğer görevde +3 tremor olmalı

3. Tremor dominant eldeyse en az bir günlük yaşam aktivitesini etkilemeli; eğer dominant elde tremor yoksa bu madde geçersizdir.

4. İlaç kullanımı, hipertiroidizm, alkol veya distoni potansiyel etiyolojik etken olmamalı.

5. Psikojen olmamalı

Muhtemel Esansiyel Tremor:

(i) veya (ii) mutlaka var olmalı ek olarak 2 ve 3 mutlaka olmalı

1. Muayenede kollarda 2+ bir tremor olabilir veya olmayabilir, kesin ET'deki 2. maddenin aynısı. Muayenede baş tremoru varlığı

2. Dominant eldeki tremor en az bir günlük yaşam aktivitesini etkileyebilir veya etkilemeyebilir

3. İlaç kullanımı, hipertiroidizm, alkol veya distoni potansiyel etiyolojik etken olmamalı

4. Psikojen olmamalı

Olası Esansiyel Tremor:

1. Muayenede 3 görevde 2+ kinetik tremor olmalı
2. Başka koşul yok

Revize Tanı Kriterleri

Aşağıda, 2017’de Deuschl ve arkadaşlarının ET kriterlerini gözden geçirdikleri söz konusu makaledeki Esansiyel Tremor- Esansiyel Tremor Plus tanı kriterlerini açıklayan kısım derlenmiştir (26).

Esansiyel Tremor (26):

- 1-Bilateral üst ekstremitelerin aksiyon tremoru
- 2- En az 3 sene süreli
- 3-Diğer yerlerde tremor olsun veya olmasın (örneğin baş, ses, diğer ekstremiteler)
- 4-Distoni, ataksi veya parkinsonizm gibi diğer nörolojik bulgular olmaksızın

Tremorun üst ekstremitelerde başlangıcının kriterlere katılması tartışılmış olup bu kriteri destekleyen bilgi yoktur. Bazı çalışmalar, tremorla ilişkisi net olmayan nörolojik bulgulara sahip hastaları dahil etmiştir (hafif nörolojik bulgular). Bunlara hafif bilişsel bozukluk, bozuk tandem yürüyüşü ve distonik sayılabilecek müphem postür örnek verilebilmektedir. Bu ek bulgulardan hangilerinin ET tanısında kabul edilebilir olduğu hakkında bir fikir birliğine varılamamıştır. Klinik uygulamada bu hafif bulguların ET Plus olarak sınıflanması önerilmiştir (26).

Esansiyel Tremor Plus:

ET karakteristiklerine ek bir sendrom veya tanı ekletmeyecek ek olarak bozulmuş tandem yürüyüş, şüpheli distonik postür veya hafıza bozukluğu gibi bulguların ortaya çıktığı klinik durumdur. İstirahat tremorunun eşlik ettiği ET burada sınıflandırılmaktadır. ET plus sendromu, distonik tremor ve görev spesifik tremor gibi net tanımlanmış diğer tremorları içermemektedir. ET tanısı koyarken en az 3 yıllık tremor öyküsü bulunmalıdır (izole ses ve izole baş tremoru dışlanır). Bu süre distoni, parkinsonizm veya ataksi gibi tanıları dışlayabilmek için belirlenmiştir. ET hastalarında bu süreçte kombine bir tremor sendromu gelişmiş olabilir (26).

Esansiyel Tremor ve Esansiyel Tremor-Plus İçin Dışlama Kriterleri:

- İzole fokal tremorlar (baş, ses)
- 12 Hz'den yüksek frekanslı ortostatik tremor
- Görev ve pozisyon spesifik tremorlar
- Ani başlangıç ve basamaklı kötüleşme

Tanı ve dışlama kriterlerinden anlaşılacağı üzere ET tanısı muayene ve öykü ile konulmaktadır. Aile öyküsü ve tremorun alkol duyarlılığı tanı kriterlerinde bulunacak kadar spesifik olmamakla beraber yol göstermektedir. Dikkatli bir nörolojik muayene tremora eşlik edebilecek diğer bulguların saptanabilirliği açısından önemlidir. Kolların ekstansiyonda tutulması, parmak-burun testi, spiral çizme, su dökme, su içme, kaşık kullanma, yazma gibi eylemlerde tremor gözlenmektedir. ET' de tremorun ekseni spiral çizme ve özellikle 'h', 'l', 'p' gibi harflerin yazımı sırasında sağ elle genellikle saat 8-2 ekseninde olurken sol elle çizimde saat 10-4 ekseninde ortaya çıkmaktadır. Bu durum ET'nin distonik tremordan ayrımında yardımcı olabilmektedir (21,28).

Esansiyel Tremor Ayırıcı Tanısı

ET klinik fenomenolojisinin çok çeşitli olması ve ET Plus'ta eşlik edebilecek diğer hafif nörolojik bulguların olması nedeniyle iki tablonun ayırıcı tanısı zor ve karışıktır. Ayırıcı tanı süreci öykü sırasında başlamakta (tremora sebep olabilecek ilaç kullanımı, tremorun hep aynı işi yaparken ortaya çıkmakta, şikayetlerin başlangıcı ve ilerleyişi ek şikayetler vs), nörolojik muayenede başka durumları düşündürecek bulguların olmaması (distonik postür, rijidite, bradikinezi, serebellar patolojiyi düşündürür bulgular) ile devam etmektedir. Ayırıcı tanı sürecinde Kayser Fleischer halkası açısından göz muayenesi, EMG, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri gibi ek işlemlere ihtiyaç olabilir. ET ayırıcı tanısında dikkat edilecek durumlar Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Esansiyel tremorda ayırıcı tanı

| Tanı | Tremor Tipi | Frekans/Hz | Uni/Bilateral | Etkilenen Bölge | Alkol yanıtı | Diğer Görünüm |
|--------------------------------------|-----------------------------------|------------|--------------------------------|---|--------------|---|
| Esansiyel Tremor | Postural, İntansiyonel | 4-12 | Genelde bilateral | Eller, Baş, Bacaklar, Ses, Çene | Sık | Hafif serebellar bulgular ve göz hareketi anormallikleri görülebilir |
| Artmış Fizyolojik Tremor | Postural, intansiyonel | 8-12 | Bilateral | Eller | Olabilir | Genellikle stres, kafein ve ilaçlarla ilişkili |
| Parkinson Hastalığı | İstirahat | 3-6 | Genelde unilateral başlar | Eller, ayaklar, dudaklar (Baş tutulumu nadir) | Olmaz | Bradikinezi, Rijidite, Postural instabilite |
| Serebellar Tremor | İntansiyonel, Postural | <5 | Unilateral/Bilateral | Baş, gövdenin üst kısmı | Olmaz | Serebellar tutulumun diğer bulguları |
| Distoni | Postural | <7 | Bilateral | Baş | Olmaz | Sensöriyel trik |
| Psikojenik | İstirahat/Postural | 4-12 | Unilateral/Bilateral | Kollar, Bacaklar, Baş | Olmaz | Ani başlangıç, hastayı yorar |
| Wilson Hastalığı | Postural, intansiyonel | 4-6 | Bilateral | Kollar, Bacaklar, Gövde | Olmaz | Diğer ilişkili bulgular; Karaciğer hastalığı, koordinasyon bozukluğu, dizartri, distoni, spastisite “Kayser–Fleisher halkası” |
| Görev Spesifik Tremor | Task spesifik | 4-8 | Unilateral | Eller, Baş | Olmaz | Yazı yazma, enstrüman çalma, sportif aktivite |
| Holmes Tremor (Rubral Tremor) | İstirahat, postural, intansiyonel | 2-5 | Lezyonun lokalizasyonuna bağlı | Kollar, Gövde | Olmaz | Serebellar bulgular (red nukleus, Lezyonu takiben 4 hafta-2 yıl sonra) |

Tedavi

Farmakoterapi

Çoğu hastada semptomlar hafiftir, bu nedenle hastalar sıklıkla tedavi gereksinimi duymaz. Tremorun alkole olan duyarlılığı hastalar tarafından fark edildiğinde alkol tüketiminin bu amaçla arttırıldığı görülebilmektedir. ET'nin etiolojisinin net olarak bilinmemesi ve birçok faktörün rol oynayabilmesi nedeniyle hastalar arasında tedaviye yanıt farklılık göstermektedir. ET'nin tedavisi; medikal ve cerrahi tedavi olarak iki alt başlıkta incelenmektedir. 2019 yılında IPMDS tarafından yayınlanan derlemeye göre propranolol, primidon ve topiramet birinci basamak olarak önerilen medikal tedaviler iken, botulinum toksin A ve alprozolam muhtemel yararlı olarak değerlendirilmiş, bunun dışında cerrahi tedavi seçeneklerine de değinilmiştir (100).

Beta adrenerjik reseptör blokörleri arasında yer alan non-selektif beta adrenerjik reseptör blokörü olan propranolol tremor tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır ve en çok çalışılmış ilaçtır. IPMDS tarafından yayınlanan derlemede 13 propranolol çalışması incelenmiştir. Tüm çalışmalarda farklı parametreler ile değerlendirilen hastaların en sık 240 mg-360 mg arası dozlarda propranolol kullandığı görülmüş, tedaviye %50-%70 oranında yanıt saptanmış ve etkili bir ilaç olarak değerlendirilmiştir. İlaç ilişkili en sık bronkospazm ve bradikardi olmak üzere cinsel işlev bozukluğu, baş dönmesi gibi yan etkiler görülmüştür. Propranolol dışında nadolol, metoprolol, atenolol, sotalol da ET tedavisinde kullanılabilir (100).

Antikonvülzanlar arasında yer alan primidon ET'de uzun süredir kullanılmaktadır. Doz olarak 62,5 mg ile başlanıp tolere edebilen hastalarda 750 mg günlük doza kadar arttırılmaktadır. Primidonun ET'de etkili bir medikal tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir (101). Primidon, propranolol ve plasebo ile yapılan bir çalışmada hem propranololun hem de primidonun ET'de plasebodan daha etkili olduğu, etki açısından iki ilaç arasında anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (102). İlaç ilişkili akut toksik reaksiyon, sedasyon, gündüz uykululuğu ve bitkinlik 62,5 mg gibi düşük dozlarda bile ortaya çıkan yan etkiler olarak belirtilmiştir (101). İlacın tolerabilitesini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada tablet formu ve süspansiyon formu karşılaştırılmış; çok düşük dozlarda başlamanın, etkin dozlara çıkıldığında ilaç tolerasyonuna anlamlı etkisi olmadığı saptanmıştır(103).

Propranolol ve primidonun etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada günde bir kez 250 mg primidon ve günde 3 kez 80 mg propranololün beraber kullanımının ilaçların tek tek kullanımına göre daha etkili olduğu saptanmıştır (104).

Bir başka antikonvülzan ilaç olan topiramate ET tedavisinde etkili bulunmuştur (105-107). Ancak düşük dozlarda etkili olmadığına dair bir görüş mevcuttur (108). Paresteziler, konsantrasyon bozukluğu, kilo kaybı ve bulantı en sık görülen ilaç ilişkili yan etkilerdir (105).

Alprazolamın 0,75 mg – 1,5 mg dozlarında etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Gabapentin, klonazepam, zonisamid, olanzapin, klozapin ve nimodipinin ET' de bazı hastalarda etkili olabileceği bildirilmiştir (21,109). Ön kol ekstansör ve fleksör kaslara 50-100 IU uygulanan botulinum toksin A'nın üst ekstremitte tremorunda yararlı olduğu gösterilmiştir (110).

Stereotaktik Cerrahi

Stereotaktik cerrahi, özürllük oluşturan tremorda ilaç tedavisi ile yeterince baskılanmayan hastalar için bir seçenektir. Talamusun ventrointermedius (VİM) derin beyin stimülasyonu (DBS) ve VİM çekirdek talamotomi, radyo frekans talamotomi ve unilateral MRG kılavuzlu odaklanmış ultrason talamotomi ET'de üst ekstremitte tremoru için kullanılan oldukça etkili cerrahi yöntemler olup, bu yöntemlerin çift kör plasebo kontrollü çalışmaları olmadığı için sadece C seviye öneri olabileceği ileri sürülmüştür (111). Çoğu hastada aylar içinde kademeli olarak tremorda artış meydana gelmektedir. Tremorda görülen bu artış genellikle stimülasyon voltajlarını veya frekansını artırarak düzeltilmektedir. Bu durumun stimülasyona tolerans gelişmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (112,113). Elektrodların suboptimal yerleşimi azalmış etkinliğin diğer bir nedenidir. Hastalığın progresyonu da tremor artışında rol oynamaktadır (110,114).

AAN (Amerikan Nöroloji Akademisi) 2011 güncellemesine göre mevcut tedavi seçenekleri kanıt düzeyleri aşağıda Tablo-4'te verilmiştir (115).

Tablo 4. Esansiyel Tremor tedavi seçenekleri (115)

| ET tedavi seçenekleri | Kanıt düzeyi |
|-----------------------------------|---------------------|
| Propranolol | A |
| Primidon | A |
| Alprazolam | B |
| Atenolol | B |
| Gabapentin (monoterapi) | B |
| Sotalol | B |
| Topiramat | B |
| Nadolol | C |
| Nimodipin | C |
| Klonazepam | C |
| Botulinium toksin-A | C |
| Derin beyin stimülasyonu (DBS) | C |
| Talamotomi | C |
| Flunarizin | C |
| Levetirastam | B |
| 3-4 diaminopridin | B |
| Gama kufe talamotomi | U |
| Pregabalin | U |
| Zonisamid | U |
| Klozapin | U |

Prognoz

Başlangıç yaşı ileri olan hastalarda progresyon daha hızlı olabilmektedir (116). Başlangıçta tek ekstremite tutulumu, asimetrik tremor ve hastalık süresinin uzun olması klinik progresyon için risk faktörleridir (117). ET hastalarında ekstremitelerde tremora bağlı düğme ilikleme, yemek yeme, sıvı tüketimi, tıraş olma, makyaj yapma gibi günlük işlerin yapılmasında zorluk ortaya çıkması, ses tremoru olan bireylerde toplum içinde iletişimde sorunlar olması sosyal geri çekilmeye neden olmaktadır. ET hastalarının prospektif çalışmasında 10 yıl aralıkla

yapılan takibinde (minimum 10 yıl, maksimum 80 yıl) ancak %10'undan azında önemli özürllülük gelişmiştir (118).

AĞIR METALLER VE TOKSİK ETKİLERİ

Ağır metaller, yüksek atom ağırlığına ve sudan en az beş kat daha fazla yoğunluğa sahip, doğal olarak oluşan elementlerdir (10,11). Endüstriyel, tarım, tıbbi ve teknolojik uygulamalar çevrede geniş dağılımlarına yol açarak insan sağlığı ve çevre üzerinde olumsuz etki göstermektedir (12). Toksikiteeri; doz, maruz kalma yolu (enteral, parenteral, inhalasyon, mukozal, epidermal, vs) ve kimyasal türlerin yanı sıra maruz kalan bireylerin yaşı, cinsiyeti, genetik özellikleri ve beslenme durumu gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (10). Solunum, gastrointestinal, endokrin, kardiyovasküler, reproduktif, sinir sistemini etkileyebilmektedir (13). Ağır metal maruziyetinin beyinde bazal gangliyonları tercih eden birikimi neticesinde her tür hareket bozukluğunun ortaya çıkabildiği bilinmektedir (14) Bu birikim nedeniyle Wilson, Parkinson, Alzheimer, Huntington Hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkisi saptanmıştır (15-17). Akut ağır metal maruziyetlerinin çoğu, konfüzyon, duygudurum değişiklikleri, baş ağrısı, nöbet ve komaya neden olabilen ensefalopati tablosu ve ince postüral tremora yol açabilmektedir (18). Al, Cd, Cr, Sb, Zn, Pb, Mn, Cu, Ni ve Sn sık maruz kalınan ağır metallere dendir.

Alüminyum

Al fabrika atıkları, elektrik iletim hatları, folyo gibi mutfak eşyaları, kozmetik malzemeler, patlayıcılar, antiasit gibi ilaçlar, adjuvan olarak aşılarda ve gıda katkı maddelerinde bulunması nedeniyle sık maruz kaldığımız ağır metallere dendir. Çeşitli organ ve sistemlerde birikerek patolojiler meydana getirmektedir. Akciğer ilişkili hasar ve pulmoner fibroz, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, kolit, osteomalazi ve hipoparatiroidizm yapabilmektedir. Santral sinir sistemi açısından en sık olarak düşük amplitüdü yüksek frekanslı postural tremor ortaya çıkarmakta ve demans, amyotrofik lateral skleroz ve parkinsonizm gibi nörolojik tablolara da yol açabildiği bilinmektedir (13,119-121).

Kadmiyum

Cd çevresel etkenlerle sık maruz kalınan ağır metallere den bir diğere dendir. Pestisit, pil, endüstriyel atık ve kaplamalar, hava kirliliğine yol açan partiküller, sigara dumanı, kabuklu deniz ürünleri (midye, karides, vs.), mantarda bulunmaktadır. Böbrek, akciğer, testis, santral

sinir sistemi olmak üzere birçok sistem için toksik olduğu bilinmektedir. Nefropati, infertilite, kemik fraktürleri, yaygın kemik ve eklem ağrısı semptomları olan itai itai hastalığı, psikiyatrik bozukluklar (dikkat eksikliği, depresyon vs.) yapabilmektedir. Nörolojik açıdan olfaktör disfonksiyon, nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer Hastalığı, PH), periferik polinöropatiye yol açabilmektedir (13,122-124). Ayrıca Söderholm M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Cd maruziyeti ile subaraknoid hemoraji arasında ilişki bulunmuştur. Fakat bu durum sigara kullanımının kandaki Cd düzeyine ek olarak vasküler patolojilere yol açması ile ilişkilendirilmiştir (125).

Krom

Cr, üç ve altı değerlikli formların en yaygın kararlı formlar olduğu -2 ila +6 arasında değişen çoklu oksidasyon durumlarına sahip olan ağır elementlerden biridir. Metal alaşım, seramik, sentetik boyalar, deri işçiliği, maya, kabuklu deniz ürünleri, tahıllarda bulunmaktadır. Altı değerlikli formu [Cr(VI)] kanserojen olarak sınıflandırılan toksik bir endüstriyel kirleticidir (10). Oral Cr(VI) alımı ile dispeptik şikayetler, bulantı, kusma, ateş, diyare, vertigo, akut karaciğer ve böbrek hasarı, koma ve ölüm meydana gelebilmektedir. İnhalasyon ile Cr(VI) maruziyeti bronşit, sinüzit, pnömoni, akciğer kanseri; temas ile alerjik kontakt dermatit, egzema, gingivitis görülebilmektedir (13). Santral sinir sisteminde sensörinöral işitme kaybı, kognitif etkilenme, beyin tümörü ve metal kalça protezi takılan hastalarda periferik nöropati görülebildiği bildirilmiştir (126).

Antimon

Sb bahsedilen diğer metallere kıyasla daha nadir maruz kalınan bir ağır metaldir. Metal alaşım, lehim, akü, endüstriyel metal ürünler, metal madenciliği, plastik ürünler, kauçuk, tekstil ürünleri, patlayıcılarda bulunmaktadır. Kronik bronşit, kronik amfizem, plevral adhezyon, akciğer irritasyon bulguları (kronik öksürük, nefes darlığı), pnömokonyoz, üst solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık solunum sistemi bulgularındandır. Diğer sistemlerde ise hipertansiyon, kardiyomiyopati, elektrokardiyogram değişiklikleri, bulantı, kusma, diyare, kontakt dermatit, spontan abortus, menstrüasyon düzensizlikleri yapabilmektedir (127). Santral sinir sisteminde uyku bozuklukları ve obstrüktif uyku apnesi sendromuna yol açabilmektedir (128). Xu S ve arkadaşlarının çalışmasında hayvan modelinde Sb maruziyeti ile beyinde amiloid beta ve hiperfosforile tau proteinlerinin birikimi neticesinde demans patolojisi oluşturduğu gösterilmiş olup, henüz insanlarda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır (129).

Çinko

Zn sık maruz kaldığımız ağır metallere birisidir. Zn süperoksit dismutaz, karbonik anhidraz, DNA polimeraz gibi enzimlerin kofaktörüdür. Katalitik, düzenleyici, membran stabilizasyonun sağlanması, hücre proliferasyonu, DNA ve RNA sentezi, A vitamini metabolizması, tat ve koku duyusu, fetal büyüme ve gelişmede önemli rol oynamaktadır (130,131). Boya, metal dökümler, kozmetik, sabun, deodorant, elektrikli cihaz, pil, plastik, mürekkep, kauçuk, kırmızı et, kabuklu deniz ürünlerinde bulunmaktadır. Toksik düzeyde bulantı, kusma, yorgunluk, karın ağrısı, dispeptik şikayetler gibi çeşitli sistemlerde semptomlar görülebilmektedir. Anemi, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyinde azalma, nötropeni yapabilmektedir. Santral sinir sisteminde nörodejeneratif bir hastalık olan demansın patofizyolojisinde rol oynayan amiloid beta ve hiperfosforile tau oluşumunu arttırmaktadır (13,132-134). Travmatik beyin hasarı, serebrovasküler hastalıklarda ekstrasellüler aralıkta Zn birikiminin nörotoksitesiyi arttırdığına dair yayınlar olmakla beraber, aynı patolojilerde nöroprotektif rol ile nöronal hasarı azalttığına dair yayınlar da vardır (135-137). Zn eksikliğinin beyin MRG'de T2 sekansında hiperintens lezyonlara neden olduğu, yardımcı T lenfositlerinde (Th-1, Th-2) fonksiyon kaybına yol açtığı, Th-17 hücrelerinde azalma ile beraber Multipl Skleroz'a yol açabileceği düşünülmektedir (138,139).

Kurşun

Pb en sık maruz kalınan ağır metallere dendir. Seramik, boya, akü, endüstriyel alaşım, elektronik aletler, pil, pestisit, spor malzemeleri, mühimmat ve patlayıcılar, kırmızı et, şarap, kabuklu deniz ürünleri ve tahıllarda bulunmaktadır (13). Ayrıca endüstriyel yaşamla beraber hava, su ve toprakta birikim ile çevresel maruziyet yaşanmaktadır. Organik kurşun, lipofilik olması nedeniyle inorganik kurşundan daha hızlı yayılım göstermekte ve toksite meydana getirmektedir (140). Kemik, saç, deri gibi dokularda kümülatif birikim göstermektedir. Cheng Y ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kandaki Pb düzeyinin; patelladaki Pb birikimi ile tibiadaki Pb birikimine kıyasla daha yüksek korelasyon gösterdiği saptanmıştır (141). Anemi, karın ağrısı, bulantı, kusma, hipertansiyon, nefropati, infertilite, çocuklarda gelişim geriliği, nörolojik açıdan dikkat eksikliği, yorgunluk, uyku bozukluğu, polinöropati, baş ağrısı, deliryum, nöbet, bilinç durumu değişiklikleri (tam uyanıklık halinden komaya varan düzeyde) ile ensefalopati tablosu ve bazal gangliyon birikimi sonucunda tremora yol açabilmektedir (142). İnsanlarda ve laboratuvar hayvanlarında Pb maruziyetinin aksiyon tremoru ile seyreden akut ve kronik ilerleyici bozukluklara neden olabildiği gösterilmiştir (51,143-144).

Manganez

Mn maruz kalınan ağır metallere biridir. Alaşım, kauçuk, patlayıcılar, pestisit, kozmetik malzemeler, ıspanak, soya fasulyesi, istiridye ve tahıllarda bulunmaktadır. Hipotansiyon, pnömoni, infertilite, cinsel istek kaybı, Manganizm diye tanımlanan sinir sistemi etkileri mevcuttur. Bu durum; davranış bozuklukları, duygulanım kısıtlılığı (affektif küntlük), letarji, kas güçsüzlüğü, tremor, distoni, bradimimi olarak tanımlanabilir (13,145).

Bakır

Cu sık maruz kalınan ağır metallere biridir. Bronz ve pirinç alaşımları, elektrik telleri, kaplama, madeni para, altyapı malzemeleri, endüstriyel malzemeler, karaciğer, istiridye, ıstakoz, fındık, yeşil bitkiler, bitter çikolata da bulunmaktadır. Bulantı, kusma, grip benzeri etki, mukozal irritasyon, gastroenterit, hepatoselüler dejenerasyon, nefrotoksisiteye yol açabilmektedir. Nörolojik açıdan ise baş dönmesi, ajitasyon, tremor, bakır metabolizma bozukluğu nedeniyle gelişen Wilson hastalığı (iştahsızlık, yorgunluk, Kayser Fleisher halkası, tremor, karaciğer sirozu) ve ölüme neden olmaktadır. Kayser Fleisher halkası görülmesi nörolojik tutulumun kanıtıdır (13).

Nikel

Ni maruz kalınan ağır metallere biridir. Mücevher, madeni para, alaşım, endüstriyel malzemeler, tahıllar, kakao ve çikolata, soya fasülyesinde bulunmaktadır. Pulmoner emboli, astım, solunum yetmezliği, alerjik dermatit, baş dönmesi ve kanser riskinde artış görülmektedir. Nikel sülfür, nikel oksit ve çözünebilen diğer nikel bileşikleri kanserojendir. Nikel endüstrisinde çalışan kişiler solunum sistemi kanserleri açısından risk altındadır. Santral sinir sisteminde Ni ile indüklenen alfa sinüklein birikimi tespit edilse bile PH ile ilişkisi kanıtlanamamıştır (146).

Kalay

Sn sık maruz kalınan ağır metallere biridir. Alaşım, metal kutular, diş macunu, parfüm, boyalar, pestisitler, gıda katkı maddeleri, tekstil endüstrisinde kullanılmaktadır. Bulantı, kusma, mukozit, anemi, karaciğer ve böbrek yetmezliği, pnömokonyoz görülebilmektedir. Sinir sisteminde ise baş ağrısı, konfüzyon, nöbet, ensefalopati, hipokampal bölge nekrozu ile davranış değişiklikleri, hafıza kaybına yol açabilmektedir (147).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

HASTA GRUBUNUN SEÇİMİ

Bu çalışmaya, Aralık 2019 ve Mart 2022 tarihleri arasında, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji Bölümü Hareket Bozukluğu Polikliniği'ne başvuran ardışık 110 gönüllü hasta ve 104 gönüllü kontrol grubu dahil edildi. Kontrol grubu; hastanın ön planda aile bireyleri (eşi veya hastanın bekar olması halinde muhtemel çevresel maruziyeti olan, aynı evi paylaşan sağlıklı kişiler) Kontrol-1 ve hastalar ile ilişkisiz olup sağlıklı kişiler Kontrol-2 olarak iki ayrı grupta toplandı. Dahil edilme kriterleri; 18-80 yaş arasında olunması, hastalar için kesin ET tanısı olması ve çalışmaya katılmaya gönüllü olmasıdır. Dışlama kriterleri ise 18 yaşından küçük, 80 yaşından büyük yaş grubunda olunması, tremora yol açtığı bilinen ilaç maruziyeti, toksikasyon ve sistemik hastalıkların varlığı; demiyelinizan hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, periferik nöropati, parkinsonizm, distoni ve spinoserebellar ataksi gibi nörolojik hastalıkların bulunması ve çalışmaya katılmayı kabul etmemektir.

YÖNTEM

Tüm katılımcılara çalışma hakkında bilgi verildi; çalışmanın amacı, uygulama süresi ve kendilerinden beklenenler açıklanarak çalışmaya katılmayı kabul edenlerden bilgilendirilmiş gönüllü olur formu onamı alındı.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara ayrıntılı nörolojik muayene yapıldı, sistemde olan laboratuvar ve nörogörüntüleme tetkikleri (Bilgisayar Tomografi, Manyetik Rezonans İnceleme) kaydedildi. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri, özgeçmişleri ve yüz yüze görüşme yöntemi ile Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ), Pittsburgh Uyku Kalitesi

İndeksi (PUKİ), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ); hasta grubunda ise ayrıca hastalık öyküsü, kullandıkları ilaçlar kaydedildi ve Temel Tremor Değerlendirme Değerlendirme Ölçeği (TETRAS), Fahn-Tolosa-Marin Tremor Değerlendirme Ölçekleri (FTM-TDÖ) uygulandı.

Hasta ve kontrol grubundan venöz yolla periferik kan örnekleri Etilen diamin tetraasetik asid'li (EDTA) mor tüpe alındı. Serum örneği 3000 rpm'de (revolution/rate per minute) elde edilip donmuş muhafaza için -80 ° C'nin altında saklandı. Periferik kan örneklerine ait element düzeyleri ICP-OES (Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy- iCAP 6000-Thermo) cihazı kullanılarak İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda ölçüldü. ICP-OES cihazı ile çok düşük konsantrasyonda, yüksek hassasiyette elementlerin tayininin yapılabilmektedir. İç içe geçmiş kuvars borulardan (torç) oluşan ICP enerji kaynağı (indüktif eşleşmiş plazma kaynağı) (4000-8000°K) argon gibi inert gazlar ile yüksek enerjili ve yüksek frekanslı iyonlaşmış bir gaz üretmektedir. Ölçümü yapılacak olan numune plazmaya ulaştığında yüksek sıcaklıktaki plazma numunedeki elementlerin ayrışma, atomlaşma ve uyarılma işlemlerinin gerçekleşmesini sağlamaktadır. Uyarılan elementlerin kendine özgü dalga boylarında ışık yayması sağlanmaktadır. Yayılan bu ışığın şiddeti numune içerisindeki elementlerin konsantrasyonu ile orantılıdır. Her bir element için yayılan ışık dedektörü oluşturulan foto çoğaltıcı tüpler tarafından tespit edilmektedir. ICP-OES'de belirtilen element tayini yapmak için her bir elemente uygun dalga boyları seçilmektedir. Bu çalışmada tayini yapılacak her bir elementin standart stok solüsyonlarından çalışma standart çözeltileri hazırlandı. Bu standart çözeltiler ve kör çözeltileri olarak deiyonize su kullanılarak her bir element için kalibrasyon grafikleri çizildi. Ölçüme hazırlanan ICP-OES'de serum ve tam kan örneklerin eser elementlerin konsantrasyonları, bu standart eğrilerden yararlanılarak tayin edildi. Alüminyum, Krom, Manganez, Nikel, Bakır, Çinko, Kadmiyum, Kalay, Antimon ve Kurşun'un dahil olduğu 10 ağır metalin konsantrasyonları belirlenip; düzeyleri µg/dl birimi ile not edildi.

ÇALIŞMADA KULLANILAN ÖLÇEKLER VE TESTLER

Temel Tremor Değerlendirme Değerlendirme Ölçeği (TETRAS)

Tremor Araştırma Grubu (TRIG) üyeleri tarafından geliştirilmiştir ve aksiyon tremorunun yarım puan aralıklarla 0-4 olarak değerlendirildiği on maddeden oluşmaktadır. Ölçüm esnasında herhangi bir noktada görülen en yüksek genlik puanlandırılmaktadır. Hem üst hem alt ekstremiteleri değerlendirme imkanı sunmaktadır. Esansiyel tremorun kliniğinin değerlendirilmesi ve takibinde uluslararası geçerliliğe sahiptir ve güncel olarak kullanılmaktadır (148). (TETRAS formu Ek-1'te sunulmuştur.)

Fahn-Tolosa-Marin Tremor Değerlendirme Ölçeği (FTM-TDÖ)

İstirahat, postüral ve aksiyon tremorunun değerlendirilebildiği bir ölçektir. Şiddet 5 puanla değerlendirilir. Puanın artması hastalığın şiddetinin artmasını ifade etmektedir. Üç bölümden oluşmaktadır. A; tremorun şiddeti, B; dominant ve dominant olmayan elde çizim bölümü, C; tremorun günlük yaşam etkisinin skorlaması olup T de üç bölümün toplamıdır. Esansiyel tremorun kliniğinin değerlendirilmesi ve takibinde uluslararası geçerliliğe sahiptir ve güncel olarak kullanılmaktadır (149). (FTM-TDÖ formu Ek-2'da sunulmuştur.)

Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

Aaron Beck tarafından 21 sorudan oluşan likert tipi ölçek, 12 yaş ve üzeri bireylerin kaygı (anksiyete) düzeyini belirtmek amacıyla kullanılmaktadır. Testi psikiyatrist ve psikologlar uygulayabilmektedir. 0 puan hiç, 1 puan hafif, 2 puan orta ve 3 puan ciddi cevaplarını temsil etmektedir. İşaretlenen şıkların puanları toplanır ve değerlendirme bu puana göre yapılmaktadır. 0-7 puan Minimal düzeyde anksiyete belirtileri, 8- 15 puan Hafif düzeydeki anksiyete belirtileri, 16-25 puan Orta düzeyde anksiyete belirtileri, 26-63 puan Şiddetli düzeyde anksiyete belirtileri olarak sınıflandırılmaktadır. Bu ölçeğin ülkemizde geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır (150). (BAÖ formu Ek-3'te sunulmuştur.)

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Depresyonda görülen bedensel, duygusal, bilişsel ve motivasyonel belirtileri ölçmektedir. Ölçeğin amacı depresyon tanısı koymak değil, depresyon belirtilerinin derecesini objektif olarak belirlemektir. Belirtilerden 21 kategorinin her birinde dört seçenek vardır. Her madde 0 ile 3 arasında puan alır. Bu puanların toplanmasıyla depresyon puanı elde

edilmektedir. Toplam puanın yüksek oluşu depresyon şiddetinin yüksekliğini göstermektedir. 0 - 9 puan arası: Minimal düzeyde depresif belirtiler, 10 - 16 puan arası: Hafif düzeyde depresif belirtiler, 17 - 29 puan arası: Orta düzeyde depresif belirtiler, 30 - 63 puan arası: Şiddetli düzeyde depresif belirtiler olarak sınıflandırılmaktadır. Bu ölçeğin ülkemizde geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır (150). (BDÖ formu Ek-4'te sunulmuştur.)

Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ)

Gündüz uykululuk halini göstermekte kullanılan bir testtir. Toplam 8 sorudan oluşur. Her soru hastanın kendisi tarafından 0-3 puan verilecek şekilde doldurulmaktadır. Bu ankette hastanın aşırı yorgun olmadığı sıradan bir günde, belli durumlarda uykuya dalma olasılığı sorgulanmaktadır. Tüm sorularda puanlama yöntemi aynı olup, uykuya dalma olasılığı hiç yoksa 0, uykuya dalması düşük olasılıklı ise 1, orta olasılıklı ise 2 ve yüksek olasılıklı ise 3 puan alır. Toplam puan 10 ve üzerinde ise gündüz aşırı uyku halinin varlığına işaret etmektedir. Bu ölçeğin ülkemizde geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır (151). (EUÖ formu Ek-5'de sunulmuştur.)

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)

Subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, habitüel uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz fonksiyonları olmak üzere 7 ana başlıkta sorulan sorular ile uyku kalitesini değerlendiren bir ankettir. Sorulara 0-3 arası puan verilir, yüksek puanlar kötü uyku kalitesini yansıtmaktadır. Yedi ana başlıktan her birisi önce kendi içinde değerlendirilip sonra yedi komponentin puanları toplanmaktadır. Toplam puan 5 ve üzerinde ise kötü uyku kalitesi olarak değerlendirilmektedir. Bu ölçeğin ülkemizde geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır (152). (PUKİ formu Ek-6'de sunulmuştur.)

VERİLERİN İSTATİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 24) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında “ANOVA” test (F-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) üç veya daha fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson” korelasyon katsayısı; en az birinin normal dağılım göstermediği durumlarda ise “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır. İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır. Sonuçlar nicel değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) şeklinde kategorik değişkenler için frekans (yüzde) şeklinde verildi. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya toplamda 110 hasta, 104 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta grubu 50 (%45,5) erkek, 60 (%54,5) kadın, Kontrol-1 grubu 31(%59,6) erkek, 21(%40,4) kadın; Kontrol-2 grubu 25(%48,1) erkek, 27(%51,9) kadından oluşmaktadır. Hasta grubunun yaş ortalaması $52,10 \pm 17,00$; kontrol-1 grubunun yaş ortalaması $49,42 \pm 14,61$; kontrol-2 grubunun yaş ortalaması $31,46 \pm 6,73$ 'tür. Hasta grubunun ortalama tanı yaşı $38,55 \pm 11,12$ ve hastalık süresi $13,46 \pm 7,83$ 'tür. Hastaların özgeçmişinde; %21,5 hipertansiyon, %13,4 anksiyete bozukluğu, %12,3 hiperlipidemi, %11,1 diyabet, %8,2 hipotiroidi, %1,8 hipertiroidi, %3 astım, %3 kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), %3 kanser, %26 diğer hastalıklar saptanmıştır. Bu hastalıklar değerlendirildiğinde kanser tanılı hastalarda santral sinir sistemini etkileyebilecek bir tablo olmadığı, hipotiroidi ve hipertiroidi tanılı hastalarda ötiroid tablonun sağlanmış olduğu kaydedilmiştir. Hasta grubunda birinci derece yakınında tremor öyküsü %41,8, ikinci derece yakınında tremor öyküsü ise %6,3 saptanmıştır. Hasta grubunun %72'sinde üst ekstremitte, %20'sinde üst ekstremitte ve başta, %1,8'inde üst ve alt ekstremitede, %1,8'inde üst ekstremitte, baş ve çenede, %0,9'unda üst, alt ekstremitte ve başta tremor saptanmıştır. Hasta grubunun %47'si propranolol, %11'i primidon, %6'sı propranolol ve primidon, %1,8'i gabapentin, %0,9'u klonazepam, %1,8'i diğer ilaçları kullanmakta olup %31,5'i tedavi için herhangi bir ilaç kullanmamaktadır. Hasta grubunun klinik özellikleri Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. Hasta grubunun klinik özellikleri

| | Hasta |
|-------------------------------------|--------------|
| Yaş ortalaması | 52,10±17,00 |
| Tanı yaşı | 38,55±11,12 |
| Hastalık süresi | 13,46±7,83 |
| Tremor vücut dağılımı | |
| Üst ekstremité | 80(%72) |
| Üst ekstremité.+Baş | 23(%20) |
| Üst ekstremité+ Alt ekstremité | 2(%1,8) |
| Üst ekstremité.+Baş+Çene | 2(%1,8) |
| Üst ekstremité.+Alt ekstremité+ Baş | 1(%0,9) |
| İlaç Kullanımı | |
| Propranolol | 52(%47) |
| Primidon | 13(%11) |
| Propranolol+Primidon | 7(%6) |
| Gabapentin | 2(%1,8) |
| Klonazepam | 1(%0,9) |
| Diğer | 2(%1,8) |
| Tedavisiz | 33(%31,5) |
| TETRAS | 7,51±2,16 |
| FTMRS-TDÖ | 27,72±9,23 |

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$). Gruplar belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojendir.

Hasta ve kontrol grupları arasında medeni durum için istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=15,483$; $p=0,000$). Hasta grubundaki 85 kişinin (%77,3) ve kontrol-1 grubundaki 46 kişinin (%88,5) evli olduğu, kontrol-2 grubundaki 23 kişinin (%44,2) bekar olduğu belirlenmiştir. Hasta ve kontrol-1 grubundakilerin ağırlıklı olarak evli olduğu, kontrol-2 grubundakilerin yaklaşık %45'inin bekar olduğu belirlenmiştir.

Hasta ve kontrol grupları arasında çocuk sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=48,806$; $p=0,000$). Hasta grubundaki 47 kişinin (%42,8) ve kontrol-1 grubundaki 24 kişinin (%46,2) 2 çocuk sahibi olduğu, kontrol-2 grubundaki 34 kişinin (%65,4) çocuğunun olmadığı belirlenmiştir.

Hasta ve kontrol grupları ile eğitim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=57,194$; $p=0,000$). Hasta grubunda olan 43 kişinin (%39,1) ve kontrol-1 grubunda olan 20 kişinin (%38,5) ilkokul ve altı eğitim düzeyinde olduğu, kontrol-2 grubunda olan 46 kişinin (%88,5) lisans ve üstü eğitim düzeyinde olduğu belirlenmiştir. Eğitim düzeyi ilkokul ve altı, ortaokul ve lise mezunu olanların ağırlıklı olarak hasta grubunda olduğu, lisans ve üstü mezun olanların ise ağırlıklı olarak kontrol-2 grubunda olduğu belirlenmiştir.

Hasta ve kontrol grupları arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=11,233$; $p=0,024$). Hasta grubundaki 62 kişinin (%56,4) ve kontrol-2 grubundaki 29 kişinin (%55,8) sigara kullanmadığı belirlenmiştir. Kontrol-1 grubundaki 12 kişinin (%23,1) sigara kullandığı belirlenmiştir. En düşük sigara kullanma oranının kontrol-1 grubunda olduğu tespit edilmiştir.

Hasta ve kontrol grupları ile alkol kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=20,016$; $p=0,000$). Hasta grubundaki 78 kişinin (%70,9) ve kontrol-1 grubundaki 41 kişinin (%78,8) alkol kullanmadığı, kontrol-2 grubundaki 31 kişinin (%59,6) alkol kullandığı belirlenmiştir. En yüksek alkol kullanma oranının kontrol-2 grubunda olduğu belirlenmiştir.

Hasta ve kontrol grupları arasındaki demografik verilerin karşılaştırılması Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Hasta ve kontrol grupları arasındaki demografik verilerin karşılaştırılması

| Değişken | Hasta grubu (n=110) | | Kontrol 1 grubu (n=52) | | Kontrol 2 grubu (n=52) | | İstatistiksel analiz* P değeri |
|----------------------|------------------------|------|---------------------------|------|---------------------------|------|-----------------------------------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Yaş | | | | | | | |
| 18-29 | 17 | 15,5 | 7 | 13,5 | 8 | 15,4 | $\chi^2=0,135$ p=0,998 |
| 30-39 | 12 | 10,9 | 6 | 11,5 | 6 | 11,5 | |
| ≥40 | 81 | 73,6 | 39 | 75,0 | 38 | 73,1 | |
| Cinsiyet | | | | | | | |
| Kadın | 60 | 54,5 | 21 | 40,4 | 27 | 51,9 | $\chi^2=2,891$ p=0,236 |
| Erkek | 50 | 45,5 | 31 | 59,6 | 25 | 48,1 | |
| Medeni durum | | | | | | | |
| Bekar | 25 | 22,7 | 6 | 11,5 | 23 | 44,2 | $\chi^2=15,483$ p=0,000 |
| Evli | 85 | 77,3 | 46 | 88,5 | 29 | 55,8 | |
| Çocuk sayısı | | | | | | | |
| Çocuğu yok | 24 | 21,8 | 8 | 15,4 | 34 | 65,4 | $\chi^2=48,806$ p=0,000 |
| 1 çocuk | 13 | 11,8 | 10 | 19,2 | 10 | 19,2 | |
| 2 çocuk | 47 | 42,8 | 24 | 46,2 | 7 | 13,5 | |
| ≥3 çocuk | 26 | 23,6 | 10 | 19,2 | 1 | 1,9 | |
| Eğitim düzeyi | | | | | | | |
| İlkokul ve altı | 43 | 39,1 | 20 | 38,5 | 1 | 1,9 | $\chi^2=57,194$ p=0,000 |
| Ortaokul | 15 | 13,6 | 5 | 9,6 | - | - | |
| Lise | 17 | 15,5 | 12 | 23,1 | 5 | 9,6 | |
| Lisans ve üstü | 35 | 31,8 | 15 | 28,8 | 46 | 88,5 | |
| Sigara | | | | | | | |
| Evet | 35 | 31,8 | 12 | 23,1 | 22 | 42,3 | $\chi^2=11,233$ p=0,024 |
| Hayır | 62 | 56,4 | 29 | 55,8 | 29 | 55,8 | |
| Bırakmış | 13 | 11,8 | 11 | 21,1 | 1 | 1,9 | |
| Alkol | | | | | | | |
| Evet | 32 | 29,1 | 11 | 21,2 | 31 | 59,6 | $\chi^2=20,016$ p=0,000 |
| Hayır | 78 | 70,9 | 41 | 78,8 | 21 | 40,4 | |

Hasta ve kontrol grupları ile soygeçmiş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=21,603$; p=0,000). Hasta grubundaki 57 kişinin (%51,8) ve kontrol-1 grubundaki 30 kişinin (%57,7) soygeçmişinde tremoru olmadığı, kontrol-2 grubundaki 5 kişinin (%9,6) soygeçmişinde tremor olduğu belirlenmiştir. En düşük oranın kontrol-2 grubunda olduğu belirlenmiştir.

Hasta ve kontrol grupları ile soygeçmişinde tremor öyküsü olan kişiler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (p>0,05). Gruplar belirtilen özellik açısından bağımsız ve homojendir.

Hasta ve kontrol grupları ile meslek temas grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=9,024$; p=0,011). Temaslı grup; endüstriyel çalışan, çiftçi, işçi, temassız grup; ev hanımı, memur, sağlık çalışanı, serbest meslek, öğretmen, öğrenci, emekli, işsiz olarak tanımlanmıştır. Hasta, kontrol-1 ve kontrol-2’de temassızların oranı temaslılara

kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında özgeçmiş, soygeçmiş, meslek ile ilişkilerinin incelenmesi ile ortaya çıkan parametreler Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Hasta ve kontrol grupları arasında özgeçmiş, soygeçmiş, meslek ile ilişkilerin incelenmesi ile ortaya çıkan parametreler

| Değişken | Hasta grubu (n=110) | | Kontrol 1 grubu (n=52) | | Kontrol 2 grubu (n=52) | | İstatistiksel analiz* P değeri |
|---------------------------|---------------------|------|------------------------|------|------------------------|------|-----------------------------------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Özgeçmiş** | | | | | | | |
| Hipertansiyon | 37 | 21,5 | 24 | 29,3 | - | - | $\chi^2=19,073$ $p=0,387$ |
| Diyabet | 19 | 11,1 | 9 | 11,0 | 1 | 7,1 | |
| Hiperlipidemi | 21 | 12,3 | 8 | 9,8 | - | - | |
| Hipertiroidi | 3 | 1,8 | - | - | - | - | |
| Hipotiroidi | 14 | 8,2 | 4 | 4,9 | 3 | 21,4 | |
| Anksiyete | 23 | 13,4 | 9 | 11,0 | 2 | 14,4 | |
| bozukluğu | 3 | 1,8 | 4 | 4,9 | 1 | 7,1 | |
| Astım | 3 | 1,8 | 1 | 1,2 | - | - | |
| KOAH | 3 | 1,8 | 1 | 1,2 | - | - | |
| Kanser | 45 | 26,3 | 22 | 26,7 | 7 | 50,0 | |
| Diğer | | | | | | | |
| Soygeçmiş | | | | | | | |
| Yok | 57 | 51,8 | 30 | 57,7 | 47 | 90,4 | $\chi^2=21,603$ p=0,000 |
| Var | 53 | 48,2 | 22 | 42,3 | 5 | 9,6 | |
| Soygeçmiş özelliği | | | | | | | |
| 1.derece yakında | 46 | 86,8 | 21 | 95,5 | 4 | 80,0 | $\chi^2=1,577$ $p=0,454$ |
| 2.derece yakında | 7 | 13,2 | 1 | 4,5 | 1 | 20,0 | |
| Meslek | | | | | | | |
| Temaslı grup | 13 | 11,8 | 9 | 17,3 | 6 | 11,0 | $\chi^2=9,024$ p=0,011 |
| Temassız grup | 97 | 88,2 | 43 | 82,7 | 46 | 89,0 | |

** İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

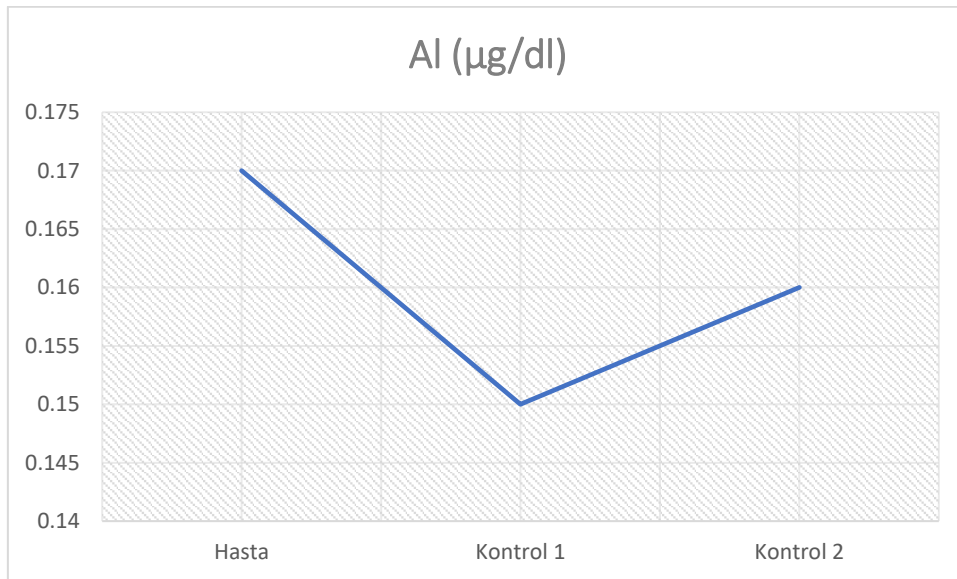
**Soruya birden fazla cevap verilmiştir ve yüzdeler artan örnek sayısı üzerinden belirlenmiştir.

Hasta ve kontrol grupları ile Al, Cr, Sb kan düzeyleri($\mu\text{g/dl}$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Al için; $\chi^2=6,782$; $p=0,034$, Cr için; $\chi^2=10,860$; $p=0,004$, Sb için; $\chi^2=7,870$; $p=0,020$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; hasta grubu ile kontrol-1 ve kontrol-2 grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Hasta grubunun Al, Cr, Sb kan düzeyleri ($\mu\text{g/dl}$) kontrol-1 ve kontrol-2 grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Hasta ve kontrol grupları ile kan ağır metal düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 8’de sunulmuştur. Al, Cr, Sb kan düzeyleri ile hasta ve kontrol grupları arasındaki ilişki şekil 4, 5 ve 6’da sunulmuştur.

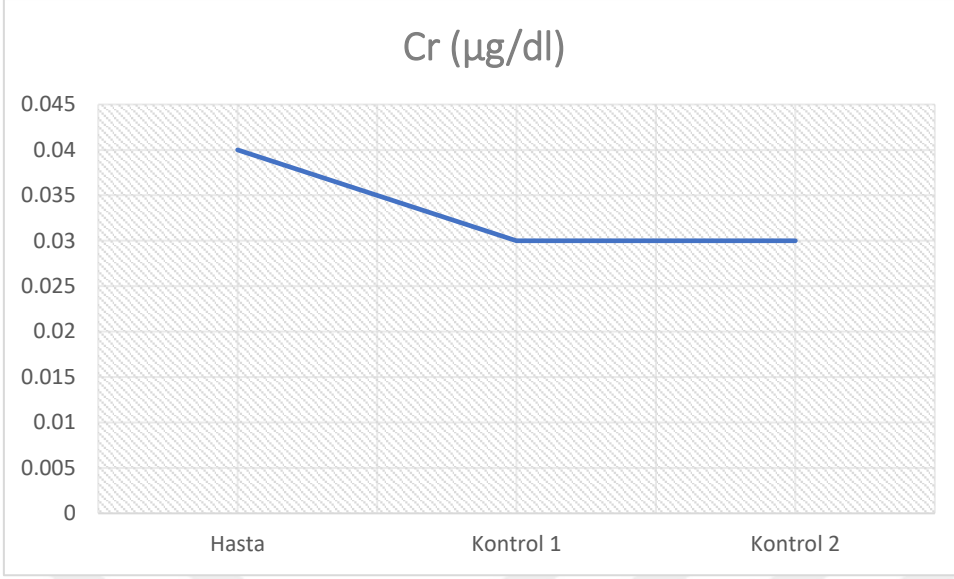
Tablo 8. Hasta ve kontrol grupları arasında kan ağır metal düzeylerinin karşılaştırılması

| Değişken | Hasta (n=110) | | Kontrol 1 (n=52) | | Kontrol 2 (n=52) | | İstatistiksel analiz* p değeri |
|----------------------|---------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|--|
| | Ort ± S. S. | Medyan [IQR] | Ort ± S. S. | Medyan [IQR] | Ort ± S. S. | Medyan [IQR] | |
| Al (µg/dl) | 0,20±0,11 | 0,17 [0,2] | 0,16±0,10 | 0,15 [0,2] | 0,15±0,07 | 0,16 [0,1] | $\chi^2=6,782$ p=0,034 [1-2,3] |
| Cd (µg/dl) | 0,36±0,23 | 0,32 [0,3] | 0,30±0,19 | 0,27 [0,2] | 0,27±0,15 | 0,26 [0,7] | F=4,212 p=0,016 [1-3] |
| Pb (µg/dl) | 1,49±1,07 | 1,21 [1,5] | 1,44±1,09 | 1,20 [1,6] | 1,24±0,98 | 0,88 [1,5] | $\chi^2=2,564$ p=0,278 |
| Cr (µg/dl) | 0,04±0,02 | 0,04 [0,0] | 0,03±0,02 | 0,03 [0,0] | 0,03±0,01 | 0,03 [0,0] | $\chi^2=10,860$ p=0,004 [1-2,3] |
| Ni (µg/dl) | 0,28±0,11 | 0,27 [0,2] | 0,30±0,12 | 0,30 [0,2] | 0,27±0,07 | 0,27 [0,1] | F=0,648 p=0,524 |
| Sb (µg/dl) | 0,16±0,08 | 0,12 [0,1] | 0,11±0,07 | 0,10 [0,1] | 0,11±0,06 | 0,11 [0,1] | $\chi^2=7,870$ p=0,020 [1-2,3] |
| Sn (µg/dl) | 0,26±0,15 | 0,24 [0,2] | 0,22±0,11 | 0,22 [0,1] | 0,22±0,05 | 0,23 [0,1] | $\chi^2=1,430$ p=0,489 |
| Cu (µg/dl) | 129,74±26,76 | 128,7 [36,8] | 124,65±25,70 | 124,4 [39,0] | 120,53±21,09 | 120,5 [29,6] | F=2,495 p=0,085 |
| Mn (µg/dl) | 1,24±0,63 | 1,10 [1,0] | 1,27±0,66 | 0,98 [1,4] | 1,44±0,51 | 1,49 [0,8] | $\chi^2=5,855$ p=0,054 |
| Zn (µg/dl) | 94,69±27,32 | 88,9 [44,0] | 91,88±27,39 | 83,0 [33,4] | 116,24±25,08 | 118,6 [36,6] | $\chi^2=25,968$ p=0,000 [1,2-3] |

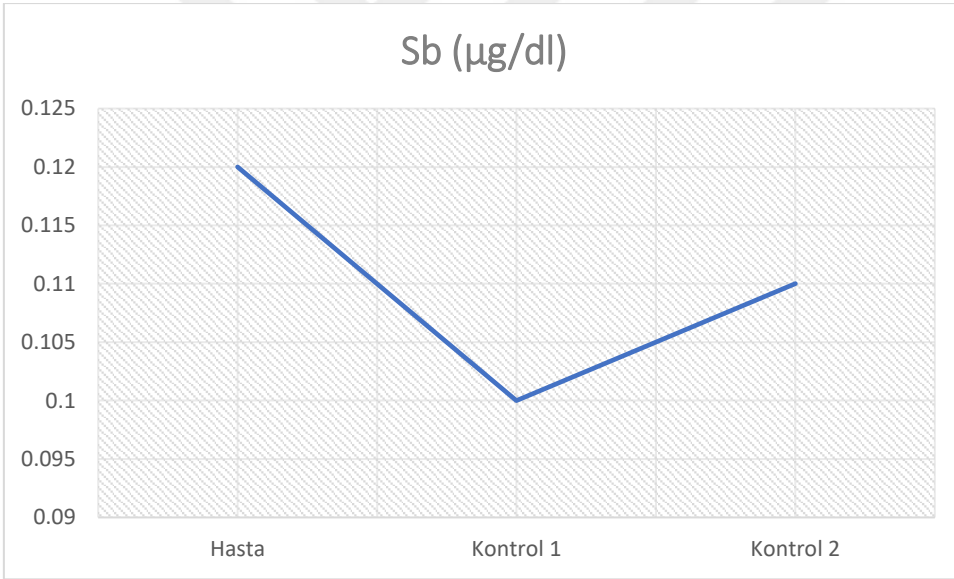
*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "ANOVA" test (F-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.



Şekil 4. Al kan düzeyi (µg/dl) ile hasta ve kontrol grupları arasındaki ilişki

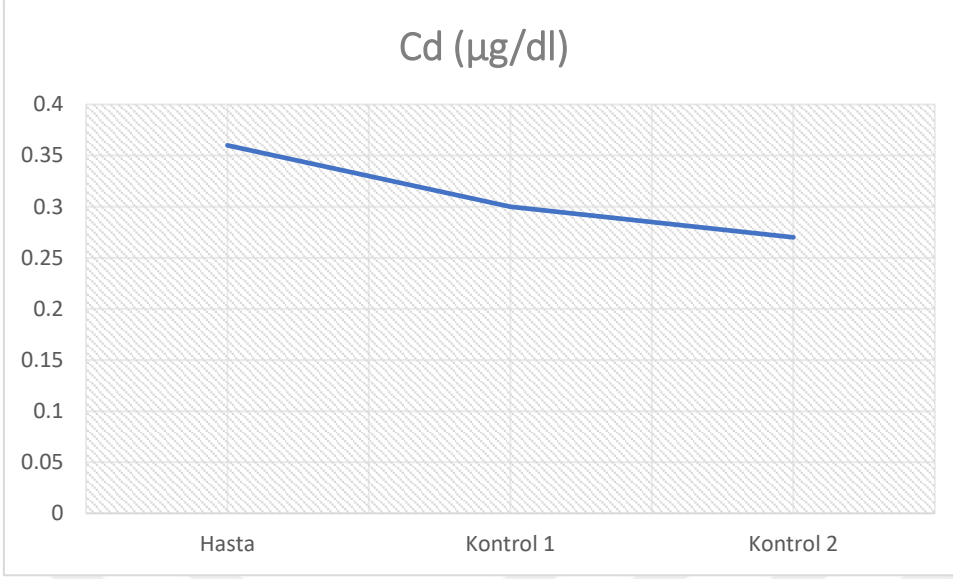


Şekil 5. Cr kan düzeyi (µg/dl) ile hasta ve kontrol grupları arasındaki ilişki



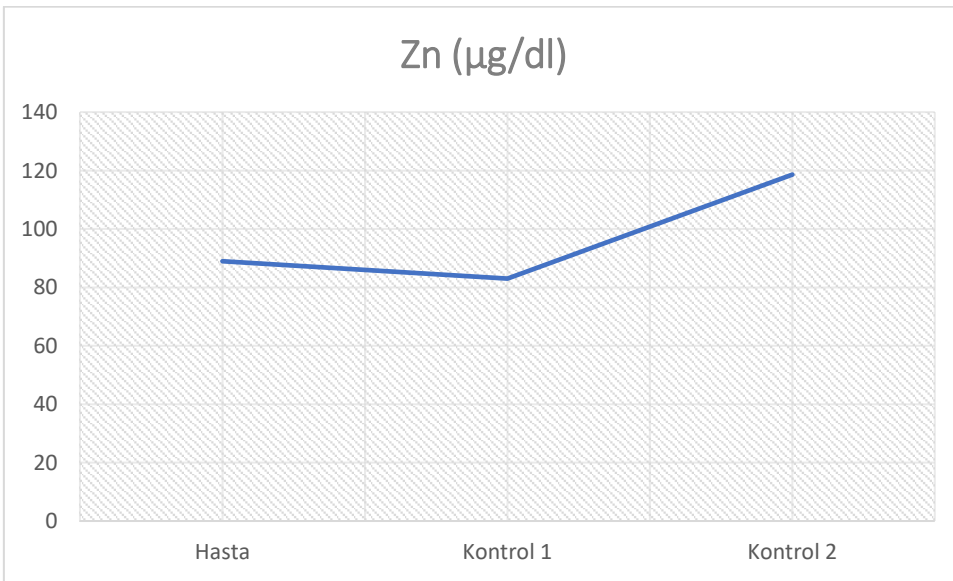
Şekil 6. Sb kan düzeyi (µg/dl) ile hasta ve kontrol grupları arasındaki ilişki

Hasta ve kontrol grupları ile Cd kan düzeyleri (µg/dl) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (F=4,212; p=0,016). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için varyansların homojenliği dikkate alınarak yapılan Tukey ikili karşılaştırmalar sonucunda; hasta grubu ile kontrol-2 grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Hasta grubunun Cd kan düzeyleri (µg/dl) kontrol-2 grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Cd kan düzeyi ile hasta ve kontrol grupları arasındaki ilişki Şekil 7’de sunulmuştur.



Şekil 7. Cd kan düzeyi (µg/dl) ile hasta ve kontrol grupları arasındaki ilişki

Hasta ve kontrol grupları ile Zn kan düzeyleri (µg/dl) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=25,968$; $p=0,000$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltilmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; hasta ve kontrol-1 grubu ile kontrol-2 grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Kontrol-2 grubunun Zn kan düzeyleri (µg/dl) hasta ve kontrol-1 grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Zn kan düzeyi ile hasta ve kontrol grupları arasındaki ilişki şekil 8’de sunulmuştur.



Şekil 8. Zn kan düzeyi (µg/dl) ile hasta ve kontrol grupları arasındaki ilişki

Hasta ve kontrol grupları ile kan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı çıkan metallerin (Al, Cd, Cr, Sb, Zn) yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, sigara, alkol ve soygeçmiş verilerinin karşılaştırılması Tablo-9, 10, 11, 12 ve 13'te sunulmuştur.

Hasta, kontrol-1 ve kontrol-2 grupları içerisinde yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, sigara kullanımı, alkol kullanımı ve soygeçmiş ile Al kan düzeyleri ($\mu\text{g/dl}$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 9. Gruplar içerisinde bulgulara göre Al kan düzeyinin ($\mu\text{g/dl}$) karşılaştırılması

| Değişken | Al ($\mu\text{g/dl}$) | | | | | | | | |
|------------------|-------------------------|------------------|--------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|--------------|
| | Hasta (n=110) | | | Kontrol 1 (n=52) | | | Kontrol 2 (n=52) | | |
| | n | Ort. \pm S. S. | Medyan [IQR] | n | Ort. \pm S. S. | Medyan [IQR] | n | Ort. \pm S. S. | Medyan [IQR] |
| Yaş | | | | | | | | | |
| <30 | 17 | 0,20 \pm 0,14 | 0,15 [0,2] | 7 | 0,22 \pm 0,07 | 0,17 [0,1] | 25 | 0,16 \pm 0,07 | 0,16 [0,1] |
| \geq 30 | 93 | 0,19 \pm 0,11 | 0,18 [0,2] | 45 | 0,15 \pm 0,10 | 0,14 [0,2] | 27 | 0,15 \pm 0,06 | 0,16 [0,1] |
| <i>Analiz*</i> | | Z=-0,662 | | | Z=-1,890 | | | t=0,573 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,508 | | | p=0,059 | | | p=0,569 | |
| Cinsiyet | | | | | | | | | |
| Kadın | 60 | 0,21 \pm 0,11 | 0,19 [0,2] | 21 | 0,17 \pm 0,11 | 0,15 [0,2] | 27 | 0,14 \pm 0,06 | 0,15 [0,1] |
| Erkek | 50 | 0,19 \pm 0,11 | 0,15 [0,2] | 31 | 0,15 \pm 0,09 | 0,15 \pm 0,09 | 25 | 0,16 \pm 0,07 | 0,16 [0,1] |
| <i>Analiz</i> | | Z=-0,981 | | | Z=-0,457 | | | t=-0,978 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,326 | | | p=0,468 | | | p=0,333 | |
| Eğitim | | | | | | | | | |
| Lise/altı | 75 | 0,20 \pm 0,11 | 0,17 [0,2] | 37 | 0,15 \pm 0,11 | 0,14 [0,2] | 6 | 0,14 \pm 0,05 | 0,15 [0,1] |
| Lisans/üstü | 35 | 0,20 \pm 0,12 | 0,18 [0,2] | 15 | 0,18 \pm 0,09 | 0,17 [0,2] | 46 | 0,16 \pm 0,07 | 0,16 [0,1] |
| <i>Analiz</i> | | Z=-0,055 | | | Z=-1,161 | | | t=-0,648 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,956 | | | p=0,245 | | | p=0,520 | |
| Sigara | | | | | | | | | |
| Evet | 35 | 0,19 \pm 0,13 | 0,14 [0,2] | 12 | 0,14 \pm 0,10 | 0,12 [0,2] | 22 | 0,16 \pm 0,06 | 0,16 [0,1] |
| Hayır | 75 | 0,20 \pm 0,10 | 0,19 [0,2] | 40 | 0,16 \pm 0,10 | 0,15 [0,2] | 30 | 0,15 \pm 0,07 | 0,16 [0,2] |
| <i>Analiz</i> | | Z=-0,950 | | | Z=-0,825 | | | t=0,426 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,342 | | | p=0,409 | | | p=0,672 | |
| Alkol | | | | | | | | | |
| Evet | 32 | 0,17 \pm 0,12 | 0,13 [0,1] | 11 | 0,17 \pm 0,10 | 0,17 [0,2] | 31 | 0,16 \pm 0,07 | 0,16 [0,1] |
| Hayır | 78 | 0,21 \pm 0,11 | 0,20 [0,2] | 41 | 0,16 \pm 0,10 | 0,14 [0,2] | 21 | 0,15 \pm 0,06 | 0,16 [0,1] |
| <i>Analiz</i> | | Z=-1,902 | | | Z=-0,571 | | | Z=-0,681 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,057 | | | p=0,568 | | | p=0,496 | |
| Soygeçmiş | | | | | | | | | |
| Yok | 59 | 0,20 \pm 0,11 | 0,18 [0,2] | 30 | 0,15 \pm 0,11 | 0,13 [0,2] | 47 | 0,15 \pm 0,06 | 0,16 [0,1] |
| Var | 51 | 0,19 \pm 0,11 | 0,15 [0,2] | 22 | 0,17 \pm 0,09 | 0,15 [0,2] | 5 | 0,18 \pm 0,08 | 0,19 [0,1] |
| <i>Analiz</i> | | Z=-0,542 | | | Z=-0,704 | | | t=-0,887 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,588 | | | p=0,482 | | | p=0,380 | |

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Independent Sample-t" test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Hasta, kontrol-1 ve kontrol-2 grupları içerisinde yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, alkol kullanımı ve soygeçmiş ile Cd kan düzeyleri($\mu\text{g/dl}$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Kontrol-1 grubunun sigara kullanımıyla Cd kan düzeyi($\mu\text{g/dl}$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($t=2,778$; $p=0,008$). Sigara içenlerin Cd kan düzeyi($\mu\text{g/dl}$) sigara içmeyenlere göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Hasta ve kontrol-2 grubunun sigara kullanımı ile Cd kan düzeyi($\mu\text{g/dl}$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 10. Gruplar içerisinde bulgulara göre Cd kan düzeyinin ($\mu\text{g/dl}$) karşılaştırılması

| Değişken | Cd ($\mu\text{g/dl}$) | | | | | | | | |
|------------------|-------------------------|------------------|--------------|------------------|------------------|--------------|------------------|------------------|--------------|
| | Hasta (n=110) | | | Kontrol 1 (n=52) | | | Kontrol 2 (n=52) | | |
| | n | Ort. \pm S. S. | Medyan [IQR] | n | Ort. \pm S. S. | Medyan [IQR] | n | Ort. \pm S. S. | Medyan [IQR] |
| Yaş | | | | | | | | | |
| <30 | 17 | 0,38 \pm 0,21 | 0,37 [0,3] | 7 | 0,33 \pm 0,22 | 0,30 [0,4] | 25 | 0,23 \pm 0,16 | 0,22 [0,2] |
| \geq 30 | 93 | 0,36 \pm 0,24 | 0,32 [0,2] | 45 | 0,29 \pm 0,18 | 0,26 [0,2] | 27 | 0,30 \pm 0,14 | 0,28 [0,2] |
| <i>Analiz*</i> | | t=0,389 | | | t=0,023 | | | t=-1,716 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,700 | | | p=0,984 | | | p=0,093 | |
| Cinsiyet | | | | | | | | | |
| Kadın | 60 | 0,34 \pm 0,22 | 0,31 [0,3] | 21 | 0,32 \pm 0,21 | 0,30 [0,4] | 27 | 0,26 \pm 0,16 | 0,26 [0,3] |
| Erkek | 50 | 0,38 \pm 0,24 | 0,36 [0,3] | 31 | 0,28 \pm 0,17 | 0,26 [0,2] | 25 | 0,28 \pm 0,14 | 0,26 [0,2] |
| <i>Analiz</i> | | Z=-1,066 | | | t=0,748 | | | Z=-0,559 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,287 | | | p=0,458 | | | p=0,576 | |
| Eğitim | | | | | | | | | |
| Lise/altı | 75 | 0,37 \pm 0,24 | 0,34 [0,3] | 37 | 0,29 \pm 0,19 | 0,26 [0,3] | 6 | 0,21 \pm 0,13 | 0,19 [0,2] |
| Lisans/üstü | 35 | 0,34 \pm 0,19 | 0,32 [0,2] | 15 | 0,31 \pm 0,18 | 0,29 [0,1] | 46 | 0,28 \pm 0,15 | 0,28 [0,2] |
| <i>Analiz</i> | | Z=-0,401 | | | Z=-0,364 | | | t=-1,019 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,688 | | | p=0,716 | | | p=0,313 | |
| Sigara | | | | | | | | | |
| Evet | 35 | 0,37 \pm 0,21 | 0,34 [0,4] | 12 | 0,42 \pm 0,17 | 0,39 [0,3] | 22 | 0,24 \pm 0,15 | 0,25 [0,2] |
| Hayır | 75 | 0,36 \pm 0,24 | 0,32 [0,2] | 40 | 0,26 \pm 0,17 | 0,25 [0,2] | 30 | 0,29 \pm 0,16 | 0,27 [0,3] |
| <i>Analiz</i> | | Z=-0,491 | | | t=2,778 | | | t=-1,168 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,623 | | | p=0,008 | | | p=0,248 | |
| Alkol | | | | | | | | | |
| Evet | 32 | 0,39 \pm 0,18 | 0,38 [0,3] | 11 | 0,26 \pm 0,12 | 0,27 [0,3] | 31 | 0,29 \pm 0,17 | 0,28 [0,3] |
| Hayır | 78 | 0,35 \pm 0,25 | 0,32 [0,3] | 41 | 0,31 \pm 0,19 | 0,26 [0,3] | 21 | 0,25 \pm 0,13 | 0,25 [0,2] |
| <i>Analiz</i> | | Z=-1,283 | | | Z=-0,202 | | | t=0,893 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,199 | | | p=0,840 | | | p=0,376 | |
| Soygeçmiş | | | | | | | | | |
| Yok | 59 | 0,37 \pm 0,27 | 0,32 [0,3] | 30 | 0,27 \pm 0,18 | 0,25 [0,2] | 47 | 0,27 \pm 0,16 | 0,28 [0,3] |
| Var | 51 | 0,35 \pm 0,17 | 0,32 [0,3] | 22 | 0,34 \pm 0,19 | 0,30 [0,4] | 5 | 0,23 \pm 0,06 | 0,25 [0,1] |
| <i>Analiz</i> | | Z=-0,288 | | | t=-1,355 | | | Z=-0,590 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,774 | | | p=0,181 | | | p=0,555 | |

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Independent Sample-t" test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Hasta, kontrol-1 ve kontrol-2 grupları içerisinde yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, sigara kullanımı, alkol kullanımı ve soygeçmiş ile Cr kan düzeyi($\mu\text{g/dl}$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 11. Gruplar içerisinde bulgulara göre Cr kan düzeyinin (µg/dl) karşılaştırılması

| Değişken | Cr (µg/dl) | | | | | | | | |
|---------------------|---------------|-------------|--------------|-----------------|-------------|--------------|------------------|-------------|--------------|
| | Hasta (n=110) | | | Kontrol 1(n=52) | | | Kontrol 2 (n=52) | | |
| | n | Ort. ±S. S. | Medyan [IQR] | n | Ort. ±S. S. | Medyan [IQR] | n | Ort. ±S. S. | Medyan [IQR] |
| Yaş | | | | | | | | | |
| <30 | 17 | 0,05±0,02 | 0,04 [0,0] | 7 | 0,03±0,01 | 0,03 [0,0] | 25 | 0,03±0,01 | 0,03 [0,0] |
| ≥30 | 93 | 0,04±0,01 | 0,04 [0,0] | 45 | 0,03±0,02 | 0,03 [0,0] | 27 | 0,03±0,01 | 0,04 [0,0] |
| <i>Analiz*</i> | | Z=-1,918 | | | Z=-0,791 | | | Z=-0,495 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,055 | | | p=0,429 | | | p=0,621 | |
| Cinsiyet | | | | | | | | | |
| Kadın | 60 | 0,04±0,02 | 0,04 [0,0] | 21 | 0,03±0,01 | 0,03 [0,0] | 27 | 0,03±0,01 | 0,04 [0,0] |
| Erkek | 50 | 0,04±0,02 | 0,04 [0,0] | 31 | 0,03±0,02 | 0,03 [0,0] | 25 | 0,03±0,01 | 0,03 [0,0] |
| <i>Analiz</i> | | Z=-0,099 | | | Z=-0,681 | | | Z=-0,284 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,921 | | | p=0,496 | | | p=0,776 | |
| Eğitim | | | | | | | | | |
| Lise/altı | 75 | 0,04±0,02 | 0,04 [0,0] | 37 | 0,03±0,02 | 0,03 [0,0] | 6 | 0,03±0,01 | 0,03 [0,0] |
| Lisans/üstü | 35 | 0,04±0,02 | 0,04 [0,0] | 15 | 0,04±0,01 | 0,04 [0,0] | 46 | 0,03±0,01 | 0,04 [0,0] |
| <i>Analiz</i> | | Z=-1,306 | | | Z=-1,515 | | | Z=-1,232 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,192 | | | p=0,130 | | | p=0,218 | |
| Sigara | | | | | | | | | |
| Evet | 35 | 0,04±0,01 | 0,04 [0,0] | 12 | 0,03±0,03 | 0,02 [0,0] | 22 | 0,03±0,01 | 0,03 [0,0] |
| Hayır | 75 | 0,04±0,02 | 0,04 [0,0] | 40 | 0,03±0,01 | 0,03 [0,0] | 30 | 0,03±0,01 | 0,03 [0,0] |
| <i>Analiz</i> | | Z=-0,523 | | | Z=-1,064 | | | Z=-0,648 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,601 | | | p=0,287 | | | p=0,517 | |
| Alkol | | | | | | | | | |
| Evet | 32 | 0,04±0,02 | 0,03 [0,0] | 11 | 0,03±0,02 | 0,03 [0,0] | 31 | 0,03±0,01 | 0,03 [0,0] |
| Hayır | 78 | 0,04±0,02 | 0,04 [0,0] | 41 | 0,03±0,01 | 0,03 [0,0] | 21 | 0,03±0,01 | 0,04 [0,0] |
| <i>Analiz</i> | | Z=-0,737 | | | Z=-0,190 | | | Z=-1,539 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,461 | | | p=0,849 | | | p=0,124 | |
| Aile geçmişi | | | | | | | | | |
| Yok | 59 | 0,04±0,02 | 0,04 [0,0] | 30 | 0,03±0,02 | 0,03 [0,0] | 47 | 0,03±0,01 | 0,04 [0,0] |
| Var | 51 | 0,03±0,02 | 0,04 [0,0] | 22 | 0,04±0,02 | 0,04 [0,0] | 5 | 0,03±0,01 | 0,03 [0,0] |
| <i>Analiz</i> | | Z=-0,977 | | | Z=-1,195 | | | Z=-1,242 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,329 | | | p=0,232 | | | p=0,214 | |

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Hasta, kontrol-1 ve kontrol-2 grupları içerisinde yaş, cinsiyet, alkol kullanımı ve soygeçmiş ile Sb kan düzeyi(µg/dl) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05). Kontrol-1 grubundakilerin eğitim düzeyi ile Sb kan düzeyi (µg/dl) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (t=2,190; p=0,033). Eğitim düzeyi lise/altı olanların Sb kan düzeyi (µg/dl) lisans/üstü olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.Hasta ve kontrol-2 grubunun eğitim düzeyi ile Sb kan düzeyleri(µg/dl) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05). Kontrol-1 grubunun sigara kullanımı ile Sb kan düzeyi(µg/dl) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (t=-2,411; p=0,020). Sigara içenlerin Sb kan düzeyleri (µg/dl) sigara içmeyenlere göre anlamlı düzeyde daha düşüktür.

Hasta ve kontrol-2 grubunun sigara kullanımı ile Sb kan düzeyi ($\mu\text{g/dl}$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 12. Gruplar içerisinde bulgulara göre Sb kan düzeyinin ($\mu\text{g/dl}$) karşılaştırılması

| Değişken | Sb ($\mu\text{g/dl}$) | | | | | | | | |
|------------------|-------------------------|------------------|--------------|------------------|------------------|--------------|-----------------|------------------|--------------|
| | Hasta (n=110) | | | Kontrol 1 (n=52) | | | Kontrol 2(n=52) | | |
| | n | Ort. \pm S. S. | Medyan [IQR] | n | Ort. \pm S. S. | Medyan [IQR] | n | Ort. \pm S. S. | Medyan [IQR] |
| Yaş | | | | | | | | | |
| <30 | 17 | 0,15 \pm 0,08 | 0,12 [0,1] | 7 | 0,09 \pm 0,07 | 0,08 [0,1] | 25 | 0,11 \pm 0,06 | 0,13 [0,1] |
| \geq 30 | 93 | 0,14 \pm 0,08 | 0,11 [0,1] | 45 | 0,11 \pm 0,07 | 0,11 [0,1] | 27 | 0,11 \pm 0,05 | 0,12 [0,1] |
| <i>Analiz*</i> | | Z=-0,480 | | | t=-0,814 | | | t=0,595 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,631 | | | p=0,420 | | | p=0,555 | |
| Cinsiyet | | | | | | | | | |
| Kadın | 60 | 0,15 \pm 0,09 | 0,12 [0,1] | 21 | 0,12 \pm 0,08 | 0,13 [0,1] | 27 | 0,11 \pm 0,06 | 0,12 [0,1] |
| Erkek | 50 | 0,14 \pm 0,06 | 0,09 [0,1] | 31 | 0,11 \pm 0,07 | 0,09 [0,1] | 25 | 0,11 \pm 0,05 | 0,12 [0,1] |
| <i>Analiz</i> | | Z=-0,955 | | | t=0,786 | | | t=-0,134 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,340 | | | p=0,435 | | | p=0,894 | |
| Eğitim | | | | | | | | | |
| Lise/altı | 75 | 0,15 \pm 0,09 | 0,11 [0,1] | 37 | 0,13 \pm 0,07 | 0,13 [0,1] | 6 | 0,14 \pm 0,07 | 0,13 [0,1] |
| Lisans/üstü | 35 | 0,14 \pm 0,06 | 0,11 [0,1] | 15 | 0,08 \pm 0,07 | 0,06 [0,1] | 46 | 0,11 \pm 0,05 | 0,12 [0,1] |
| <i>Analiz</i> | | Z=-0,353 | | | t=2,190 | | | t=1,239 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,724 | | | p=0,033 | | | p=0,221 | |
| Sigara | | | | | | | | | |
| Evet | 35 | 0,16 \pm 0,07 | 0,15 [0,1] | 12 | 0,07 \pm 0,05 | 0,07 [0,1] | 22 | 0,13 \pm 0,06 | 0,12 [0,1] |
| Hayır | 75 | 0,14 \pm 0,08 | 0,10 [0,1] | 40 | 0,12 \pm 0,07 | 0,13 [0,1] | 30 | 0,09 \pm 0,05 | 0,11 [0,1] |
| <i>Analiz</i> | | Z=-1,511 | | | t=-2,411 | | | t=1,661 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,131 | | | p=0,020 | | | p=0,103 | |
| Alkol | | | | | | | | | |
| Evet | 32 | 0,15 \pm 0,08 | 0,11 [0,1] | 11 | 0,12 \pm 0,06 | 0,10 [0,1] | 31 | 0,11 \pm 0,05 | 0,13 [0,1] |
| Hayır | 78 | 0,14 \pm 0,08 | 0,11 [0,1] | 41 | 0,11 \pm 0,07 | 0,10 [0,1] | 21 | 0,11 \pm 0,06 | 0,12 [0,1] |
| <i>Analiz</i> | | Z=-0,197 | | | t=0,355 | | | Z=-0,877 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,843 | | | p=0,724 | | | p=0,381 | |
| Soygeçmiş | | | | | | | | | |
| Yok | 59 | 0,15 \pm 0,09 | 0,11 [0,1] | 30 | 0,11 \pm 0,07 | 0,10 [0,1] | 47 | 0,11 \pm 0,05 | 0,12 [0,1] |
| Var | 51 | 0,14 \pm 0,07 | 0,11 [0,1] | 22 | 0,12 \pm 0,07 | 0,09 [0,1] | 5 | 0,07 \pm 0,07 | 0,04 [0,1] |
| <i>Analiz</i> | | Z=-0,039 | | | t=-0,128 | | | t=1,676 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,969 | | | p=0,899 | | | p=0,100 | |

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Hasta, kontrol-1 ve kontrol-2 grupları arasında yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, sigara kullanımı, alkol kullanımı ve soygeçmiş ile Zn kan düzeyi ($\mu\text{g/dl}$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 13. Gruplar içerisinde bulgulara göre Zn kan düzeyinin ($\mu\text{g/dl}$) karşılaştırılması

| Değişken | Zn ($\mu\text{g/dl}$) | | | | | | | | |
|------------------|-------------------------|--------------------|--------------|------------------|-------------------|--------------|------------------|--------------------|--------------|
| | Hasta (n=110) | | | Kontrol 1 (n=52) | | | Kontrol 2 (n=52) | | |
| | n | Ort. \pm S. S. | Medyan [IQR] | n | Ort. \pm S. S. | Medyan [IQR] | n | Ort. \pm S. S. | Medyan [IQR] |
| Yaş | | | | | | | | | |
| <30 | 17 | 102,02 \pm 33,23 | 94,1 [55,2] | 7 | 92,59 \pm 32,51 | 86,5 [56,7] | 25 | 116,11 \pm 22,34 | 122,8 [31,1] |
| \geq 30 | 93 | 93,35 \pm 26,09 | 87,6 [40,6] | 45 | 91,77 \pm 26,94 | 82,8 [31,0] | 27 | 116,37 \pm 27,81 | 110,6 [43,5] |
| <i>Analiz*</i> | | Z=-1,058 | | | Z=-0,255 | | | t=-0,037 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,290 | | | p=0,799 | | | p=0,971 | |
| Cinsiyet | | | | | | | | | |
| Kadın | 60 | 95,09 \pm 26,97 | 88,9 [45,2] | 21 | 90,41 \pm 29,38 | 78,3 [30,2] | 27 | 113,64 \pm 27,95 | 122,4 [47,3] |
| Erkek | 50 | 94,22 \pm 28,02 | 90,3 [40,5] | 31 | 92,88 \pm 26,41 | 85,6 [33,4] | 25 | 119,04 \pm 21,79 | 115,1 [36,9] |
| <i>Analiz</i> | | Z=-0,162 | | | Z=-0,699 | | | t=-0,773 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,871 | | | p=0,484 | | | p=0,443 | |
| Eğitim | | | | | | | | | |
| Lise/altı | 75 | 96,31 \pm 28,52 | 89,6 [45,8] | 37 | 93,27 \pm 29,28 | 83,2 [37,0] | 6 | 118,67 \pm 24,59 | 120,3 [47,1] |
| Lisans/üstü | 35 | 91,23 \pm 24,59 | 88,0 [34,4] | 15 | 88,46 \pm 22,62 | 81,7 [16,9] | 46 | 115,93 \pm 25,39 | 118,6 [36,0] |
| <i>Analiz</i> | | Z=-0,642 | | | Z=-0,192 | | | t=0,907 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,521 | | | p=0,848 | | | p=0,366 | |
| Sigara | | | | | | | | | |
| Evet | 35 | 95,72 \pm 26,19 | 94,1 [43,9] | 12 | 98,87 \pm 30,84 | 86,5 [45,0] | 22 | 118,15 \pm 24,33 | 122,9 [35,2] |
| Hayır | 75 | 94,22 \pm 28,00 | 88,1 [45,6] | 40 | 89,79 \pm 26,34 | 80,0 [28,6] | 30 | 114,85 \pm 25,94 | 114,3 [41,3] |
| <i>Analiz</i> | | Z=-0,276 | | | Z=-1,042 | | | t=0,465 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,783 | | | p=0,297 | | | p=0,644 | |
| Alkol | | | | | | | | | |
| Evet | 32 | 92,77 \pm 31,53 | 87,2 [55,4] | 11 | 94,51 \pm 29,03 | 92,2 [33,0] | 31 | 118,86 \pm 26,42 | 123,1 [37,1] |
| Hayır | 78 | 95,49 \pm 25,58 | 90,5 [39,2] | 41 | 91,18 \pm 27,27 | 81,7 [34,4] | 21 | 112,39 \pm 23,04 | 107,1 [34,2] |
| <i>Analiz</i> | | Z=-0,813 | | | Z=-0,370 | | | t=0,911 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,416 | | | p=0,712 | | | p=0,366 | |
| Soygeçmiş | | | | | | | | | |
| Yok | 59 | 92,68 \pm 27,10 | 87,6 [34,9] | 30 | 94,53 \pm 28,41 | 84,2 [36,1] | 47 | 116,83 \pm 24,98 | 121,9 [37,0] |
| Var | 51 | 97,03 \pm 27,66 | 89,8 [50,2] | 22 | 88,26 \pm 26,15 | 82,5 [20,2] | 5 | 110,77 \pm 28,39 | 115,1 [51,8] |
| <i>Analiz</i> | | t=-0,832 | | | Z=-0,704 | | | t=0,510 | |
| <i>P değeri</i> | | p=0,408 | | | p=0,482 | | | p=0,612 | |

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Hasta grubunun meslekte tanımlanan temas grubuna göre Cr ($\mu\text{g/dl}$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-2,074$; $p=0,038$). Temassız olanların Cr ($\mu\text{g/dl}$) değerleri, temaslı olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Diğer ağır metallerin kan değerleri ile temas grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Hasta grubunun meslek grubuna göre kandaki ağır metal düzeyi ile korelasyonu Tablo 14’te sunulmuştur.

Tablo 14. Hasta grubunun mesleki temas durumuna göre kandaki ağır metal düzeyi ile korelasyonu

| Değişken | Temaslı grup (n=13) | | Temassız grup (n=97) | | İstatistiksel analiz* P değeri |
|------------|---------------------|-----------------|----------------------|-----------------|-----------------------------------|
| | Ort. ±S. S. | Medyan [IQR] | Ort. ±S. S. | Medyan [IQR] | |
| Al (µg/dl) | 0,15±0,06 | 0,14 [0,1] | 0,21±0,11 | 0,19 [0,2] | Z=-1,449 p=0,147 |
| Cd (µg/dl) | 0,34±0,21 | 0,32 [0,3] | 0,36±0,23 | 0,32 [0,3] | Z=-0,398 p=0,691 |
| Pb (µg/dl) | 0,99±0,65 | 0,82 [1,1] | 1,56±1,10 | 1,26 [1,6] | Z=-1,736 p=0,083 |
| Cr (µg/dl) | 0,03±0,02 | 0,03 [0,0] | 0,04±0,02 | 0,04 [0,0] | Z=-2,074 p=0,038 |
| Ni (µg/dl) | 0,26±0,09 | 0,29 [0,2] | 0,28±0,11 | 0,26 [0,2] | Z=-0,481 p=0,630 |
| Sb (µg/dl) | 0,17±0,08 | 0,18 [0,2] | 0,14±0,08 | 0,11 [0,1] | Z=-1,421 p=0,155 |
| Sn (µg/dl) | 0,21±0,14 | 0,15 [0,2] | 0,26±0,15 | 0,24 [0,2] | Z=-1,310 p=0,190 |
| Cu (µg/dl) | 126,05±26,80 | 124,4 [29,7] | 130,24±26,86 | 129,3 [36,9] | t=-0,528 p=0,599 |
| Mn (µg/dl) | 1,09±0,57 | 0,8 [0,8] | 1,26±0,63 | 1,1 [1,0] | Z=-1,001 p=0,317 |
| Zn (µg/dl) | 92,43±27,37 | 86,7 [43,2] | 94,99±27,45 | 89,8 [45,4] | Z=-0,435 p=0,663 |

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Hastaların kandaki ağır metal düzeyleri ile TETRAS ve FTMRS-T skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (p>0,05).

Hastaların kandaki ağır metal düzeyleri ile klinik parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi Tablo 15’te sunulmuştur.

Tablo 15. Hastaların kandaki ağır metal düzeyleri ile klinik parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi

| Korelasyon* | | Hasta (n=110) | |
|-------------|----------|---------------|---------|
| | | TETRAS | FTMRS-T |
| Al (µg/dl) | <i>r</i> | 0,101 | 0,154 |
| | <i>p</i> | 0,293 | 0,109 |
| Cd (µg/dl) | <i>r</i> | 0,159 | 0,072 |
| | <i>p</i> | 0,097 | 0,545 |
| Pb (µg/dl) | <i>r</i> | 0,027 | 0,009 |
| | <i>p</i> | 0,777 | 0,930 |
| Cr (µg/dl) | <i>r</i> | -0,060 | -0,028 |
| | <i>p</i> | 0,531 | 0,774 |
| Ni (µg/dl) | <i>r</i> | 0,079 | 0,072 |
| | <i>p</i> | 0,413 | 0,453 |
| Sb (µg/dl) | <i>r</i> | -0,100 | -0,079 |
| | <i>p</i> | 0,297 | 0,411 |
| Sn (µg/dl) | <i>r</i> | 0,061 | 0,153 |
| | <i>p</i> | 0,524 | 0,103 |
| Cu (µg/dl) | <i>r</i> | 0,022 | -0,098 |
| | <i>p</i> | 0,822 | 0,309 |
| Mn (µg/dl) | <i>r</i> | 0,007 | 0,027 |
| | <i>p</i> | 0,943 | 0,777 |
| Zn (µg/dl) | <i>r</i> | -0,090 | -0,045 |
| | <i>p</i> | 0,350 | 0,640 |

*Normal dağılıma sahip olan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson” korelasyon katsayısı; en az birinin normal dağılım göstermediği durumlarda ise “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Hastalık süresi ile Al (µg/dl) kan düzeyleri arasında pozitif yönde, zayıf/orta derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Hastalık süresi arttıkça Al (µg/dl) kan düzeyi artacaktır. Aynı şekilde, hastalık süresi azaldıkça Al (µg/dl) kan düzeyi azalacaktır. Hastalık süresi ile Sb (µg/dl) kan düzeyi arasında negatif yönde, çok zayıf derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Hastalık süresi arttıkça, Sb (µg/dl) kan düzeyi azalacaktır. Aynı şekilde, hastalık süresi azaldıkça, Sb (µg/dl) kan düzeyi artacaktır. Diğer ağır metal kan düzeyleri ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. Hastaların kan ağır metal düzeyleri ile hastalık süresi arasındaki ilişki Tablo 16’da sunulmuştur.

Tablo 16. Hastaların kandaki ağır metal düzeyleri ile hastalık süresi arasındaki ilişki

| Korelasyon* | | Hasta (n=110) |
|-------------|----------|----------------------|
| | | Hastalık süresi(yıl) |
| Al (µg/dl) | <i>r</i> | 0,227 |
| | <i>p</i> | 0,017 |
| Cd (µg/dl) | <i>r</i> | 0,002 |
| | <i>p</i> | 0,982 |
| Pb (µg/dl) | <i>r</i> | -0,001 |
| | <i>p</i> | 0,990 |
| Cr (µg/dl) | <i>r</i> | 0,127 |
| | <i>p</i> | 0,185 |
| Ni (µg/dl) | <i>r</i> | 0,055 |
| | <i>p</i> | 0,570 |
| Sb (µg/dl) | <i>r</i> | -0,221 |
| | <i>p</i> | 0,020 |
| Sn (µg/dl) | <i>r</i> | 0,030 |
| | <i>p</i> | 0,758 |
| Cu (µg/dl) | <i>r</i> | 0,019 |
| | <i>p</i> | 0,841 |
| Mn (µg/dl) | <i>r</i> | -0,184 |
| | <i>p</i> | 0,054 |
| Zn (µg/dl) | <i>r</i> | -0,018 |
| | <i>p</i> | 0,852 |

*Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Hastalık süresi ile klinik ve nöropsikiyatrik değerlendirme ölçekleri arasındaki ilişki incelendiğinde hastalık süresi ile TETRAS, FTMRS-T ve EUÖ arasında pozitif yönde, zayıf/orta derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Hastalık süresi arttıkça TETRAS, FTMRS-T ve EUÖ artacaktır. Aynı şekilde hastalık süresi azaldıkça, TETRAS, FTMRS-T ve EUÖ azalacaktır. Hastalık süresi ile BAÖ, BDÖ ve PUKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Hastalık süresi ile klinik ölçekler, nöropsikiyatrik değerlendirme ve uyku ölçekleri arasındaki ilişki Tablo 17’de sunulmuştur.

Tablo 17. Hastalık süresi ile klinik ölçekler, nöropsikiyatrik değerlendirme ve uyku ölçekleri arasındaki ilişki

| Korelasyon* | | Hasta (n=110) |
|-------------|----------|-----------------------|
| | | Hastalık süresi (yıl) |
| TETRAS | <i>r</i> | 0,402 |
| | <i>p</i> | 0,000 |
| FTMRS-T | <i>r</i> | 0,396 |
| | <i>p</i> | 0,000 |
| BAÖ | <i>r</i> | 0,078 |
| | <i>p</i> | 0,421 |
| BDÖ | <i>r</i> | -0,003 |
| | <i>p</i> | 0,975 |
| EUÖ | <i>r</i> | 0,202 |
| | <i>p</i> | 0,034 |
| PUKİ | <i>r</i> | -0,010 |
| | <i>p</i> | 0,920 |

*Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Gruplara göre BAÖ skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=10,490$; $p=0,005$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltilmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; hasta grubunda olanlar ile kontrol-1 grubunda olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Hastaların BAÖ skorları, kontrol-1 grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Gruplara göre BDÖ skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=38,564$; $p=0,000$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltilmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; hasta ve kontrol-1 grubunda olanlar ile kontrol-2 grubunda olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Kontrol-2 grubundakilerin BDÖ skorları, hasta ve kontrol-1 grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Gruplara göre EUÖ, PUKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (ESS; $\chi^2=6,797$; $p=0,033$, PSQI; $\chi^2=7,751$; $p=0,021$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltilmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; hasta grubunda olanlar ile kontrol-2 grubunda olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Kontrol-2 grubundakilerin EUÖ ve PUKİ değerleri hasta grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Gruplara göre BAÖ, BDÖ, ESS ve PUKİ ölçek puanlarının karşılaştırılması Tablo 18’te sunulmuştur.

Tablo 18. Gruplara göre nöropsikiyatrik değerlendirme ve uyku ölçek puanlarının karşılaştırılması

| Değişken | Hasta (n=110) | | Kontrol 1(n=52) | | Kontrol 2 (n=52) | | İstatistiksel analiz* P değeri |
|--|---------------|--------------|-----------------|--------------|------------------|--------------|--|
| | Ort. ±S. S. | Medyan [IQR] | Ort. ±S. S. | Medyan [IQR] | Ort. ±S. S. | Medyan [IQR] | |
| Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) | 6,50±2,46 | 6,0 [3,0] | 4,21±2,23 | 4,0 [3,5] | 5,81±5,96 | 5,0 [7,0] | $\chi^2=10,490$ p=0,005 [1-2] |
| Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) | 1,94±2,71 | 0,0 [3,0] | 2,15±3,07 | 0,0 [4,0] | 6,90±6,10 | 5,0 [10,5] | $\chi^2=38,564$ p=0,000 [1,2-3] |
| Epworth Uykululuk Ölçeği (ESS) | 3,40±2,12 | 3,0 [3,0] | 3,69±2,57 | 4,0 [3,0] | 5,10±3,65 | 5,0 [4,8] | $\chi^2=6,797$ p=0,033 [1-3] |
| Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) | 3,55±2,60 | 3,0 [3,0] | 3,88±2,72 | 4,0 [4,0] | 5,00±3,33 | 5,0 [4,0] | $\chi^2=7,751$ p=0,021 [1-3] |

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Gruplar ile BAÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=38,029$; $p=0,000$). Hasta grubunda olan 109 kişinin (%99,1) anksiyetesinin normal düzeyde olduğu, kontrol-2 grubunda olan 5 kişinin (%9,6) orta düzeyde anksiyetesinin olduğu belirlenmiştir. Anksiyetesi normal olanların ağırlıklı olarak hasta grubunda olduğu, hafif ve orta olanların ise ağırlıklı olarak kontrol-2 grubunda olduğu belirlenmiştir.

Gruplar ile BDÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=48,475$; $p=0,000$). Hasta grubunda olan 108 kişinin (%98,2) minimal düzeyde depresyonunun olduğu, kontrol-2 grubunda olan 5 kişinin (%9,6) orta düzeyde depresyonunun olduğu belirlenmiştir. Depresyonu normal olanların ağırlıklı olarak hasta grubunda olduğu, hafif ve orta düzeyde depresyonu olanların ise ağırlıklı olarak kontrol-2 grubunda olduğu belirlenmiştir.

Gruplar ile EUÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=16,280$; $p=0,012$). Hasta grubunda olan 91 kişinin (%82,7) uykululuk seviyesi normal iken, kontrol-2 grubunda olan 4 kişinin (%7,7) uykululuk seviyesinin artmış-orta derecede olduğu belirlenmiştir. Gruplar ile PUKİ sınıfları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$). Gruplara göre BAÖ, BDÖ, ESS ve PUKİ ölçek kategorileri arasındaki ilişkiler Tablo 19'da sunulmuştur.

Tablo 19. Gruplara göre nöropsikiyatrik değerlendirme ve uyku ölçek kategorileri arasındaki ilişkilerin incelenmesi

| Değişken | Hasta (n=110) | | Kontrol 1 (n=52) | | Kontrol 2 (n=52) | | İstatistiksel analiz* P değeri |
|--------------------------------|---------------|------|------------------|------|------------------|------|-----------------------------------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| BAÖ | | | | | | | |
| Normal | 109 | 99,1 | 51 | 98,1 | 38 | 73,1 | $\chi^2=38,029$ p=0,000 |
| Hafif | - | - | 1 | 1,9 | 9 | 17,3 | |
| Orta | 1 | 0,9 | - | - | 5 | 9,6 | |
| BDÖ | | | | | | | |
| Minimal | 108 | 98,2 | 51 | 98,1 | 34 | 65,4 | $\chi^2=48,475$ p=0,000 |
| Hafif | 2 | 1,8 | 1 | 1,9 | 13 | 25,0 | |
| Orta | - | - | - | - | 5 | 9,6 | |
| EUÖ | | | | | | | |
| Normal | 91 | 82,7 | 41 | 78 | 35 | 67,3 | $\chi^2=16,280$ p=0,012 |
| Normal-artmış uykululuk | 19 | 17,3 | 10 | 19,2 | 12 | 23,1 | |
| Artmış-ılımlı uykululuk | - | - | 1 | 1,9 | 1 | 1,9 | |
| Artmış-orta derecede uykululuk | - | - | - | - | 4 | 7,7 | |
| PUKİ | | | | | | | |
| İyi uyku kalitesi | 87 | 79,1 | 38 | 73,1 | 32 | 61,5 | $\chi^2=5,570$ p=0,062 |
| Kötü uyku kalitesi | 23 | 20,9 | 14 | 26,9 | 20 | 38,5 | |

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.

Hasta grubundakilerin BAÖ ile Al kan düzeyi($\mu\text{g}/\text{dl}$) arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=0,280$; $p=0,003$). Al kan düzeyi($\mu\text{g}/\text{dl}$) arttıkça, BAÖ artacaktır. Aynı şekilde, Al kan düzeyi ($\mu\text{g}/\text{dl}$) azaldıkça, BAÖ azalacaktır.

Hasta grubundakilerin BAÖ ile Pb kan düzeyi($\mu\text{g}/\text{dl}$) arasında negatif yönde, çok zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=-0,213$; $p=0,026$). Pb kan düzeyi ($\mu\text{g}/\text{dl}$) arttıkça, BAÖ azalacaktır. Aynı şekilde, Pb kan düzeyi($\mu\text{g}/\text{dl}$) azaldıkça, BAÖ artacaktır.

Hasta grubundakilerin BDÖ ile Sb kan düzeyi ($\mu\text{g}/\text{dl}$) arasında pozitif yönde, çok zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=0,187$; $p=0,049$). Sb kan düzeyi ($\mu\text{g}/\text{dl}$) arttıkça, BDÖ artacaktır. Aynı şekilde, Sb kan düzeyi ($\mu\text{g}/\text{dl}$) azaldıkça, BDÖ azalacaktır.

Hasta grubundakilerin BDÖ ile Zn kan düzeyi ($\mu\text{g}/\text{dl}$) arasında pozitif yönde, çok zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=0,213$; $p=0,026$). Zn kan düzeyi ($\mu\text{g}/\text{dl}$) arttıkça, BDÖ artacaktır. Aynı şekilde, Zn kan düzeyi ($\mu\text{g}/\text{dl}$) azaldıkça, BDÖ azalacaktır. Hastaların kan ağır metal düzeyi ile BAÖ, BDÖ, ESS ve PUKİ ölçek kategorileri arasındaki ilişkinin incelenmesi Tablo 20'de sunulmuştur.

Tablo 20. Hastaların kan ağır metal düzeyi ile nöropsikiyatrik değerlendirme ve uyku ölçekleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

| Hasta grubu Korelasyon* | | Hasta (n=110) | | | |
|----------------------------|----------|---------------|--------------|--------|--------|
| | | BAÖ | BDÖ | EUÖ | PUKİ |
| Al (µg/dl) | <i>r</i> | 0,280 | -0,012 | 0,157 | -0,021 |
| | <i>p</i> | 0,003 | 0,905 | 0,100 | 0,826 |
| Cd (µg/dl) | <i>r</i> | 0,008 | -0,119 | 0,104 | -0,043 |
| | <i>p</i> | 0,932 | 0,216 | 0,278 | 0,655 |
| Pb (µg/dl) | <i>r</i> | -0,213 | 0,105 | 0,154 | 0,003 |
| | <i>p</i> | 0,026 | 0,276 | 0,109 | 0,973 |
| Cr (µg/dl) | <i>r</i> | -0,122 | 0,020 | 0,003 | 0,033 |
| | <i>p</i> | 0,205 | 0,839 | 0,976 | 0,732 |
| Ni (µg/dl) | <i>r</i> | -0,035 | -0,147 | -0,029 | 0,027 |
| | <i>p</i> | 0,720 | 0,125 | 0,766 | 0,782 |
| Sb (µg/dl) | <i>r</i> | -0,073 | 0,187 | 0,075 | -0,009 |
| | <i>p</i> | 0,449 | 0,049 | 0,438 | 0,927 |
| Sn (µg/dl) | <i>r</i> | 0,106 | -0,027 | 0,140 | -0,026 |
| | <i>p</i> | 0,269 | 0,782 | 0,144 | 0,789 |
| Cu (µg/dl) | <i>r</i> | 0,110 | 0,133 | 0,135 | 0,114 |
| | <i>p</i> | 0,252 | 0,167 | 0,158 | 0,234 |
| Mn (µg/dl) | <i>r</i> | 0,078 | 0,124 | 0,008 | -0,075 |
| | <i>p</i> | 0,417 | 0,198 | 0,938 | 0,436 |
| Zn (µg/dl) | <i>r</i> | 0,130 | 0,213 | 0,089 | -0,058 |
| | <i>p</i> | 0,177 | 0,026 | 0,353 | 0,548 |

*Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde "Spearman" korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

TARTIŞMA

ET üst ekstremitte ve/veya diğer vücut bölümlerinin tutulumu ile karakterize, postüral ve kinetik tremorun belirgin olduğu kronik nörolojik hastalıktır (1). Hastalık etiyojisinde hem genetik hem de çevresel faktörler oldukça önemli rol oynamaktadır. Genetik açıdan 3q13, 2p22 ve 6p kromozom lokuslarında hastalık tanımlanmıştır (3-5). ET'nin çevresel faktörlerle ilişkisi açısından ağır metaller, organik çözücüler (6), pestisitler (7-8), β -karbolin alkaloidler (9) incelemiş olup, bu etkenler hastalığa predispozan faktörler olarak tanımlanmıştır. ET ve ağır metallerin ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda daha çok kurşun (Pb) araştırılmış olup (19,20), diğer ağır metaller ve ET arasındaki ilişki açısından literatür incelendiğinde bilimsel bir araştırmaya rastlanmaması dikkati çekmektedir.

Bu tez çalışmasına, cinsiyet ve yaş açısından benzer, 110 ET hastası, 104 kontrol grubu olmak üzere toplam 214 kişi katılmıştır. Kontrol grubu oluşturulurken ön planda hastanın aile bireyleri, eşi, bekar olması halinde de muhtemel çevresel maruziyete yakın sağlıklı kişiler (Kontrol-1) ve hastalar ile ilişkisiz olup sağlıklı kişiler (Kontrol-2) olarak iki ayrı grupta toplandı. Her iki kontrol grubu da 52'şer kişiden oluşmaktadır. Çalışmamızda hasta grubunu 60 kadın, 50 erkek; kontrol-1 grubunu 31 erkek, 21 kadın; kontrol-2 grubunu ise 25 erkek, 27 kadın oluşturmaktadır. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ve bu bulgular literatürdeki benzer çalışmalarla uyumludur (19,20).

ET en sık 20-60 yaşları arasında tanı almakta olup, insidansı genç erişkin ve 60 yaş üstü olmak üzere bimodal dağılım göstermektedir (24). Çalışmamızdaki hasta grubunun yaş ortalaması 52 ve hastalık süresi ortalaması 13 yıl olup literatür ile uyumlu bulunmuştur (24,40,41).

Hastaların özgeçmişinde en sık olarak %21,5 oranında hipertansiyon görülmüş olup bu hastalığı %13,4 oranıyla anksiyete bozukluğu takip etmiştir.

Hasta grubunun %41,8'inde birinci derece yakınında tremor öyküsü, %6,3'ünde ise ikinci derece yakınında tremor öyküsü saptanmıştır. Genetik geçiş özelliği bulunan bir hastalık olması nedeniyle beklenen sonuçlar elde edilmiş olup bu bulgular literatür ile uyumlu bulunmuştur (57,60,61).

Hastaların klinik bulguları açısından %72'sinde üst ekstremitte, %20'sinde üst ekstremitte ve başta, %1,8'inde üst ve alt ekstremitede, %1,8'inde üst ekstremitte, baş ve çenede, %0,9'unda da üst, alt ekstremitte ve başta tremor saptanmıştır. Bu bulgular ET'nin vücuttaki bilinen dağılımı ve daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur (26,87,91).

Çalışmamızda hastaların %47'si propranolol, %11'i primidon, %6'sı propranolol ve primidon, %1,8'i gabapentin, %0,9'u klonazepam, %1,8'i diğer ilaçları kullanmakta olup %32'si ise tedavi için herhangi bir ilaç kullanmamaktadır. Hastaların kullanmakta oldukları tedavi şemaları ET'nin önerilen tedavisi ve literatür bilgisi ile uyumludur (110).

Çalışmamızda hasta ve kontrol-1 grubunun ağırlıklı olarak evli, kontrol-2 grubunun ağırlıklı olarak bekar olduğu saptanmıştır. Kontrol-1 grubunun kontrol-2 grubuna göre daha yüksek oranda evli olmasının sebebinin; bu grubun yüksek oranda hastaların eşlerinden seçilmesi olduğunu düşünmekteyiz. Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) 2020 yılı verilerine göre; Tekirdağ hane halkı büyüklüğü sayısı 3,11-3,50 olarak saptanmış olup, bu durum ailelerin 1 veya 2 çocuk tercih ettiğini göstermektedir (162). Çalışmamızda hasta ve kontrol-1 grubunda ağırlıklı olarak 2 çocuk olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar TÜİK verileri ile benzer tespit edilmiştir.

Tüm katılımcıların eğitim düzeyi açısından dağılımında ilkokul ve altı, ortaokul ve lise mezunu olanların ağırlıklı olarak hasta grubunda olduğu, lisans ve üstü mezun olanların ise ağırlıklı olarak kontrol-2 grubunda olduğu belirlenmiştir. Kontrol-2 grubunun eğitim seviyesinin yüksekliği Yeni Tip Koronavirüs (2019-nCoV, COVID-19) pandemisi dolayısıyla bu grup üyelerinin hastanedeki sağlık personelinde oluşmasına bağlıdır.

Literatürde sigaranın ET açısından riskini değerlendiren en kapsamlı çalışma Louis ED ve arkadaşları tarafından yapılmış olup sigara kullanımının ET'ye düşük riskte yol açtığı gösterilmiştir (153). Bizim çalışmamızda ise bu çalışma verilerinin tersi yönünde hasta grubumuzda kontrol grubuna kıyasla sigara içenlerin oranı istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

Alkol kullanımının ET semptomlarında iyileşme sağladığı bilinmekte olup, bu durumda alkolün hastalar tarafından kötüye kullanımı ile bağımlılık oluşturma ihtimali yüksektir. Dolayısıyla aşırı alkol tüketiminin ET için bir risk mi yoksa bir sonuç mu olduğu bazı tartışmalara konu olmuştur (116). TÜİK 2019 verilerine göre alkol kullanan 25-34 yaş arası kişilerin oranı %20,7 iken 45-54 yaş arası bu oran %14,2'dir (163). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol-1 grubunda alkol kullanma oranı kontrol-2 grubuna kıyasla daha düşük saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmiştir. Kontrol-2 grubunun ağırlıklı olarak 25-34 yaş arası kişilerden oluşması ve bu grupta alkol kullanımının daha yüksek olması TÜİK verilerini desteklemektedir.

Aile öyküsü olmasının ET için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (47-49). Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında aile öyküsü yönünden istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmemesine rağmen hasta grubunun yaklaşık yarısında aile öyküsünün pozitif olduğu gözlenmiştir. Aile öyküsü 1.derece yakınlarında 2. derece yakınlarına kıyasla daha fazla bulunmuştur.

Çalışmamızda hasta grubundaki Al, Cd, Cr ve Sb kan düzeyi her iki kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Ancak bildiğimiz kadarıyla ET ile bu metallerin ilişkisini değerlendiren herhangi bir klinik veya laboratuvar çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu sonuçlar göz önüne alındığında Al, Cd, Cr ve Sb kan düzeyleri ile ET arasında etiyolojik bir ilişki olabileceğini düşünmekteyiz.

Al çevresel faktörlerle sık maruz kaldığımız ağır metallere ağırlıklı olarak santral sinir sistemi açısından en sık olarak düşük amplitüdü yüksek frekanslı postural tremor ortaya çıkarmakta ve demans, amyotrofik lateral skleroz ve parkinsonizm gibi nörolojik tablolara da yol açabildiği bilinmektedir (13,119-121). Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları ile Al kan düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Hasta grubunun Al kan düzeyi kontrol-1 ve kontrol-2 gruplarındakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Cd çevresel etkenlerle sık maruz kalınan ağır metallere ağırlıklı olarak nörolojik açıdan olfaktör disfonksiyon, nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer Hastalığı, PH), periferik polinöropatiye yol açabilmektedir (13,122-124). Söderholm M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Cd maruziyeti ile subaraknoid hemoraji arasında bir ilişki bulunmuştur. Fakat bu durum sigara kullanımı ile kandaki Cd düzeyi artışı dışında sigaranın vasküler patolojilere yol açması ile ilişkilendirilmiştir (125). Çalışmamızda hasta grubunun Cd kan düzeyi kontrol-1 ve kontrol-2 grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Rakamsal olarak kontrol-1 grubunda kontrol-2 grubuna kıyasla kandaki Cd düzeyi daha yüksek saptanmıştır.

Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Bu bulgular, ET hastalarının ve kontrol-1 grubunun ortak çevresel maruziyetini vurgulamakta ve kontrol-1 grubunun Cd kan düzeyinde yükselme ve tremor ortaya çıkma riski taşıdığını düşündürmektedir. Cd seviyesinin sigara içen kişilerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (123). Ancak bizim çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek kan Cd düzeyi saptanmış olmasına rağmen sigara içme oranı Kontrol-2 grubunda en yüksek olarak görülmektedir. Bu durum literatür bilgisi ile çelişmektedir.

Cr toksikasyonu ile santral sinir sisteminde sensörinöral işitme kaybı, kognitif etkilenme, beyin tümörü ve metal kalça protezi takılan hastalarda periferik nöropati görülebildiği bildirilmiştir (126). Çalışmamızda hasta grubunun Cr kan düzeyi hem kontrol-1 hem de kontrol-2 grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Kontrol-1 grubu ve kontrol-2 grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmamasına rağmen, kontrol-1 grubunda hasta grubu ile ortak çevresel maruziyeti destekleyen Cr kan düzeyi yüksekliği saptanmıştır.

Sb daha nadir maruz kalınan bir ağır metaldir. Santral sinir sisteminde uyku bozuklukları ve obstrüktif uyku apnesi sendromuna yol açabilmektedir (128). Xu S ve arkadaşlarının çalışmasında hayvan modelinde Sb maruziyeti ile beyinde amiloid beta ve hiperfosforile tau proteinlerinin birikimi neticesinde demans patolojisi oluşturduğu gösterilmiş olup, henüz insanlarda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır (129). Çalışmamızda hasta grubunun Sb kan düzeyi kontrol-1 ve kontrol-2 grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Yapılan çalışmalar tütün ürünleri (sigara, nargile, vs.) tüketen kişilerin Sb'ye maruz kaldığını kanıtlamıştır (154). Çalışmamızda ise sigara içen kişilerde yüksek kan Sb düzeyi tespit edilmemekle birlikte kontrol-1 grubunda sigara içenlerin Sb kan düzeyleri sigara içmeyenlere göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Bu durum literatür bilgisi ile çelişmektedir.

Zn diğer bir sık maruz kaldığımız ağır metaldir. Santral sinir sisteminde nörodejeneratif bir hastalık olan demansın patofizyolojisinde rol oynayan amiloid beta ve hiperfosforile tau oluşumunu arttırmaktadır (13,132-134). Travmatik beyin hasarı, serebrovasküler hastalıklarda ekstrasellüler aralıkta Zn birikiminin nörotoksositeyi arttırdığına dair yayınlar olmakla beraber, aynı patolojilerde nöroprotektif rol ile nöronal hasarı azalttığına dair yayınlar da vardır (135-137). Zn eksikliğinin beyin MRG'de T2 sekansında hiperintens lezyonlara neden olduğu, yardımcı T lenfositlerinde (Th-1, Th-2) fonksiyon kaybına yol açtığı, Th-17 hücrelerinde azalma ile beraber Multipl Skleroz'a yol açabileceği düşünülmektedir (138,139). Çalışmamızda

kontrol-2 grubunun Zn kan düzeyleri hasta ve kontrol-1 grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Her iki kontrol grubunda da hasta grubuna kıyasla kandaki Zn düzeyinin daha yüksek olması, literatürde bildirilmiş olan Zn'nin nöroprotektif etkisi ile açıklanabilmekte olup, ek araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Pb en sık maruz kalınan ağır metallere dendir ve nörolojik açıdan dikkat eksikliği, yorgunluk, uyku bozukluğu, polinöropati, baş ağrısı, deliryum, nöbet, bilinç durumu değişiklikleri (tam uyanıklık halinden komaya varan düzeyde) ile ensefalopati tablosu ve bazal gangliyon birikimi sonucunda tremora yol açabilmektedir (142). İnsanlarda ve laboratuvar hayvanlarında Pb maruziyetinin, aksiyon tremoru ile seyreden akut ve kronik ilerleyici bozukluklara neden olabildiği gösterilmiştir (51,143,144). Literatürde, ET hastalarının Pb kan düzeylerinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (19,20). Bizim çalışmamızda ise hasta ve kontrol gruplarının Pb kan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Ancak hasta grubunda Pb kan düzeyi, istatistiksel olarak anlamlılık göstermemesine rağmen kontrol-1 ve kontrol-2 grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca kontrol-1 grubunun Pb kan düzeyi kontrol-2 grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuçların daha fazla sayıda hasta ve kontrol grubu eklenerek yapılacak bir çalışmada istatistiksel anlamlılık gösterebileceği düşünülmektedir.

Mesleki maruziyet, ağır metal toksikasyonu açısından önemli bir risk faktörüdür. Özellikle endüstriyel alan, metal işleme, arıtma, döküm-lehim işleri, madencilik ve çiftçilikte ön plana çıkmaktadır (155). Literatürde Louis ve arkadaşlarının bir çalışmasında ET hastalarında Pb kan düzeyi değerlendirilmiş, mesleki maruziyet açısından ET ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (20). Doğu ve arkadaşlarının ET'de Pb kan düzeylerini değerlendirdiği bir çalışmasında temassız meslek grubu olarak işçi %6, endüstriyel çalışan %2 olarak eklenmiş olup aynı zamanda hastaların mesleki maruziyetleri açısından aktif çalışan ve emekli olarak iki gruba ayırarak ET ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan aktif çalışan yönünde anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (19). Bizim çalışmamızda hasta grubunda Cr dışında diğer ağır metal düzeylerinde mesleki temas durumuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Temassız grupta olan hastaların Cr kan düzeyleri, temassız olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Bu durumun hastalarda temassız grupta katılımcı sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Hastalığın klinik şiddeti açısından Louis ve arkadaşlarının çalışmasında Pb kan düzeyleri ile TETRAS ve FTMRS-T arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış iken Doğu ve arkadaşlarının çalışmasında pozitif yönde bir korelasyon tespit edilmiştir (19,20). Ancak Doğu

ve arkadaşlarının çalışmasında hastalık süresi ile Pb kan düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (19). Çalışmamızda hastaların ağır metallerin tümünün kan düzeyleri ile TETRAS ve FTMRST skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hastalık süresi ile Al kan düzeyi arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmış olup literatürde bilindiği kadarıyla bu konuda yayın bulunmamaktadır. Ayrıca hastalık süresi ile Sb kan düzeyi arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Louis ve arkadaşlarının ET klinik tablosunu hastalık süresi dekadlarına göre değerlendirdikleri bir başka çalışmada hastalık süresi ile TETRAS ve FTMRST arasında pozitif yönde bir korelasyon tespit edilmiştir (118). Çalışmamızda hastalık süresi ile TETRAS, FTMRST skorları ve EUÖ ölçek puanları arasında pozitif yönde korelasyon saptanmış olup bu sonuç Louis ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur. Ancak hastalık süresi ile BAÖ, BDÖ ve PUKİ ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir.

Psikiyatrik bulgular ET hastalarında sık görülmektedir. Chen J ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ET hastalarında anksiyete, depresyon, uyku bozukluklarının daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (21). Çalışmamızda hastaların BAÖ skorları, kontrol-1 grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Bu durum ET hastalarının anksiyete düzeyinin yüksekliğini destekler niteliktedir. Ancak bizim sonuçlarımızda literatür ile uyumsuz olarak kontrol-2 grubunun EUÖ ve PUKİ değerleri hasta grubuna göre ve BDÖ skorları da hasta ve kontrol-1 grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır.

Hayvan modelleri ile yapılan bir çalışmada Al maruziyetinin anksiyete ve depresyona yol açabildiği gösterilmiştir (156,157). Çalışmamızda hasta grubunda bu bilgi ile uyumlu olarak Al kan düzeyi ile BAÖ puanı arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Ancak hasta ve kontrol gruplarında Al kan düzeyleri ile BDÖ, EUÖ ve PUKİ ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Mfem ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada Cd'nin anksiyeteyi tetiklediği sonucuna varılmıştır (158). Scinicariello ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada Cd kan düzeyi artışının depresif belirtilerle ilişkisi bildirilmiştir (159). Schrauzer ve arkadaşları Cr kan düzeyi artışı ile uyku düzensizliği, uykuya dalma problemleri ve insomni geliştiğini bildirmişlerdir (160). Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda, Cd ve Cr kan düzeyleri ile BAÖ, BDÖ, EUÖ ve PUKİ ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda Sb kan düzeyi artışıyla depresyon artışı görülmektedir (127,161). Bir başka çalışmada ise Sb kan düzeyi artışı ile uyku düzensizlikleri, uykuya dalma süresinin

uzaması, obstrüktif uyku apne sendromu ve gün içi artmış uykululuk saptanmıştır (128). Zn açısından ise hayvan modelinde yapılan bir çalışmada Zn'nin anksiyete düzeyini düşürdüğü ve nöroprotektif özellikte olduğu gösterilmiştir (158). Başka bir çalışmada ise Zn takviyesinin depresyon semptomlarını iyileştirdiği fakat nörotoksik düzeylerde de depresyona yol açabileceği gösterilmiştir (134). Çalışmamızda hasta grubunun Sb ve Zn kan düzeyleri ile BDÖ arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç literatürü desteklemektedir (161). Ancak Sb kan düzeyi ile BAÖ, EUÖ ve PUKİ ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

ET etiyojisinde ağır metal faktörü bilinen bir özellik olmakla birlikte yapılan klinik çalışmalar Pb kan düzeyi ile sınırlı kalmıştır. Bizim çalışmamızın güçlü yanı ET'nin sadece Pb değil diğer ağır metallerin (Al, Cd, Cr, Ni, Sb, Sn, Cu, Mn, Zn) kan düzeyleri ile ilişkisinin güncel ve geçerli bir metodoloji ile değerlendirilmiş olmasıdır. Literatürde tüm bu ağır metallerin santral ve periferik sinir sistemine çeşitli etkileri bildirilmiş olmakla beraber bilindiği kadarıyla bu ağır metallerin ET ile ilişkisini değerlendiren herhangi bir çalışma yoktur. Çalışmamızın bu açıdan öncü olacağını umut etmekteyiz. Çalışmamızın temel kısıtlayıcı faktörü olarak ağır metallerin kemik, saç ve diğer dokulardaki kümülatif birikim özelliği nedeniyle kan düzeylerine etkisinin değerlendirilememiş olması sayılabilir. Çalışmamızın sonuçları göz önüne alındığında; daha geniş bir kohort ile daha uzun süreli takibin ve daha geniş kapsamlı değerlendirmenin sağlandığı prospektif longitudinal klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Çalışmamızda ET tanılı hastaların tremor özellikleri, nöropsikiyatrik değerlendirme ve uyku ölçeklerinin kandaki ağır metal düzeyleri ile aralarındaki ilişki ve bu ağır metallerin hastalık etiolojisindeki muhtemel yeri değerlendirildi.

Hasta grubu 50 erkek, 60 kadın; Kontrol-1 grubu 31 erkek, 21 kadın; Kontrol-2 grubu 25 erkek, 27 kadından oluşmaktadır. Hasta grubunun yaş ortalaması $52,10 \pm 17,00$; kontrol-1 grubunun yaş ortalaması $49,42 \pm 14,61$; kontrol-2 grubunun yaş ortalaması $31,46 \pm 6,73$ 'tür. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık olmayıp gruplar bağımsız ve homojendir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol-1 grubunun ağırlıklı olarak evli, kontrol-2 grubunun ağırlıklı olarak bekar olduğu saptanmıştır. Hasta ve kontrol-1 grubunun ağırlıklı olarak 2 çocuk sahibi olduğu saptanmıştır.

Eğitim düzeyi ilkokul ve altı, ortaokul ve lise mezunu olanların ağırlıklı olarak hasta grubunda olduğu, lisans ve üstü mezun olanların ise ağırlıklı olarak kontrol-2 grubunda olduğu belirlenmiştir.

Hasta grubumuzda kontrol grubuna kıyasla sigara içenlerin oranı istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Hasta ve kontrol-1 grubunda alkol kullanma oranı kontrol-2 grubuna kıyasla daha düşük saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmiştir.

Hasta ve kontrol grupları arasında aile öyküsü yönünden istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmemesine rağmen hasta grubunun yaklaşık yarısında aile öyküsünün pozitif olduğu gözlenmiş, aile öyküsü 1.derece yakınlarında 2. derece yakınlarına kıyasla daha fazla bulunmuştur.

Çalışmamızda hasta grubundaki Al, Cd, Cr ve Sb kan düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Kontrol-1 ve kontrol-2 grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmamasına rağmen, kontrol-1 grubunda Cd ve Cr kan düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Kontrol-1 grubunda sigara içen kişilerde Cd kan düzeyi daha yüksek iken Sb kan düzeyi daha düşük bulunmuştur.

Kontrol-2 grubunun Zn kan düzeyleri hasta ve kontrol-1 grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Hasta ve kontrol gruplarının Pb kan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Hasta grubunda Pb kan düzeyi, istatistiksel anlamlılık göstermemesine rağmen kontrol-1 ve kontrol-2 grubuna göre daha yüksek saptanmıştır.

Hasta grubunda Cr dışında diğer ağır metal kan düzeylerinde mesleki temas durumuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Temassız grupta olan hastaların Cr kan düzeyleri, temaslı meslek grubunda olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Hastaların kan ağır metal düzeyleri ile TETRAS ve FTMRS-T skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hastalık süresi ile Al kan düzeyi arasında pozitif yönde, Sb kan düzeyi arasında ise negatif yönde korelasyon bulunmuştur. Hastalık süresi ile TETRAS, FTMRS-T ve EUÖ arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmış olup; BAÖ, BDÖ ve PUKİ ölçek puanları arasında korelasyon tespit edilmemiştir.

Hastaların BAÖ ölçek puanları kontrol-1 grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Kontrol-2 grubunun EUÖ ve PUKİ ölçek puanları hasta grubuna göre ve BDÖ ölçek puanları da hasta ve kontrol-1 grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır.

Hasta grubunda Al kan düzeyi ile BAÖ puanı arasında pozitif yönde korelasyon saptanmış olup, hasta ve kontrol gruplarında Al kan düzeyleri ile BDÖ, EUÖ ve PUKİ ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hasta grubunda, Cd ve Cr kan düzeyleri ile BAÖ, BDÖ, EUÖ ve PUKİ ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hasta grubunun Sb ve Zn kan düzeyleri ile BDÖ arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır. Ancak Sb kan düzeyi ile BAÖ, EUÖ ve PUKİ ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

ÖZET

Esansiyel Tremor (ET); en sık görülen hareket bozukluklarından biri olup, üst ekstremitte ve/veya diğer vücut bölümlerinin tutulumu ile karakterize, postüral ve kinetik tremorun belirgin olduğu kronik nörolojik hastalıktır. İnsidansı genç erişkin ve 60 yaş üstü olmak üzere bimodal artış göstermektedir. Hastalık etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörler oldukça önemli rol oynamaktadır. Çevresel predispozan faktörler açısından ağır metaller, organik çözücüler, pestisitler, β -karbolin alkaloidler incelenmiştir. Ağır metal maruziyetinin bazal gangliyonlardaki birikimi neticesinde her tür hareket bozukluğu ortaya çıkabilmektedir. ET hastalarında kan Pb seviyesini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Ancak sık maruz kaldığımız ağır metallerin (Al, Cr, Mn, Ni, Cu, Zn, Cd, Sn, Sb, Pb) ET üzerine etkisi hakkında literatürde net bir veriye ulaşılamamaktadır. Bu çalışmada, ET hastalarının tremor özellikleri, nöropsikiyatrik değerlendirme ve uyku ölçeklerinin kandaki ağır metal düzeyleri ile aralarındaki ilişki ve bu ağır metallerin hastalık etiyolojisindeki muhtemel yerini ortaya koyabilmeyi amaçladık.

Çalışmamız kesitsel bir olgu kontrol çalışmasıdır. Hareket bozuklukları polikliniğimizde takip edilen 110 ET hastası ve 104 sağlıklı kontrol çalışmamıza dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri, öz ve soy geçmiş bilgileri kaydedildi. Hastalara ayrıntılı nörolojik muayene yapıldı, kullandıkları ilaçlar ve hastalık öyküsü alındı. Hasta grubuna Temel Tremor Değerlendirme Ölçeği, Fahn-Tolosa-Marin Tremor Değerlendirme Ölçekleri; tüm katılımcılara ise Beck Depresyon ve Anksiyete Ölçekleri, Epworth Uykululuk Ölçeği ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi uygulandı. Tüm katılımcılardan alınan periferik kan örneklerinin ağır metal düzeyleri incelendi.

ET hastalarında Al, Cd, Cr ve Sb kan düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Hastalık süresi ile Al kan düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Hasta grubunun Al kan düzeyi ile BAÖ puanı ve Sb, Zn kan düzeyleri ile BDÖ puanları arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır.

Bu sonuçlar değerlendirildiğinde ET ile Al, Cd, Cr ve Sb kan düzeylerinin etiyolojik açıdan ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Esansiyel tremor, ağır metal, etiyoloji, toksisite, spektrometri

SUMMARY

Essential Tremor (ET); is one of the most common movement disorders and is a chronic neurological disease characterized by the involvement of the upper extremity and/or other body parts, with prominent postural and kinetic tremors. Its incidence increases bimodally in young adults and over 60 years of age. Genetic and environmental factors play a very important role in the etiology of the disease. Heavy metals, organic solvents, pesticides, β -carboline alkaloids were investigated in terms of environmental predisposing factors. As a result of the accumulation of heavy metal exposure in the basal ganglia, all kinds of movement disorders may occur. There are studies evaluating blood Pb levels in ET patients. However, there is no clear data in the literature about the effects of heavy metals (Al, Cr, Mn, Ni, Cu, Zn, Cd, Sn, Sb, Pb) that we are frequently exposed to on ET. In this study, we aimed to reveal the relationship between tremor characteristics, neuropsychiatric evaluation and sleep scales and heavy metal levels in the blood of ET patients, and the possible place of these heavy metals in the etiology of the disease.

Our study is a cross-sectional case-control study. 110 ET patients followed in our movement disorders outpatient clinic and 104 healthy controls were included in our study. Sociodemographic characteristics, personal and family history information of the patient and control groups were recorded. The patients underwent a detailed neurological examination, the drugs they used and the history of the disease were taken. In the patient group, Basic Tremor Evaluation Evaluation Scale, Fahn-Tolosa-Marin Tremor Evaluation Scales; Beck Depression

and Anxiety Scales, Epworth Sleepiness Scale and Pittsburgh Sleep Quality Index were applied to all participants. Heavy metal levels of peripheral blood samples taken from all participants were examined.

Al, Cd, Cr and Sb blood levels were found to be statistically significantly higher in ET patients compared to the control group. A positive correlation was found between disease duration and Al blood level. A positive correlation was found between Al blood level and BAI score; between Sb, Zn blood levels and BDI scores of the patient group.

When these results are evaluated, we think that ET and Al, Cd, Cr and Sb blood levels could be etiologically related.

Keywords: Essential tremor, heavy metal, etiology, toxicity, spectrometry

KAYNAKLAR

1. Louis ED. Clinical practice. Essential tremor. *N Engl J Med.* 2001;345(12).
2. Dogu O, Sevim S, Camdeviren H, Sasmaz T, Bugdayci R, Aral M, et al. Prevalence of essential tremor: Door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology.* 2003;61(12).
3. Deng H, Le WD, Guo Y, Huang MS, Xie WJ, Jankovic J. Extended study of A265G variant of HS1BP3 in essential tremor and Parkinson disease. *Neurology.* 2005;65(4).
4. Higgins JJ, Loveless JM, Jankovic J, Patel PI. Evidence that a gene for essential tremor maps to chromosome 2p in four families. *Mov Disord.* 1998;13(6).
5. Shatunov A, Sambuughin N, Jankovic J, Elble R, Lee HS, Singleton AB, et al. Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain.* 2006;129(9).
6. Louis ED, Applegate LM, Factor-Litvak P, Parides MK, Andrews L. Essential tremor: Occupational exposures to manganese and organic solvents. *Neurology.* 2004;63(11).
7. 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).
8. Salemi G, Aridon P, Calagna G, Monte M, Savettieri G. Population-based case-control study of essential tremor. *Neurol Sci.* 1998;19(5).
9. Louis ED, Zheng W, Applegate L, Shi L, Factor-Litvak P. Blood harmane concentrations and dietary protein consumption in essential tremor. *Neurology.* 2005;65(3).

10. Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ. Heavy metal toxicity and the environment. Vol. 101, EXS. 2012.
11. De Mora SJ. Book review. In: Environmental Technology. 1992.
12. He ZL, Yang XE, Stoffella PJ. Trace elements in agroecosystems and impacts on the environment. Vol. 19, Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 2005.
13. Briffa J, Sinagra E, Blundell R. Heavy metal pollution in the environment and their toxicological effects on humans. Vol. 6, Heliyon. 2020.
14. Chen P, Miah MR, Aschner M. Metals and Neurodegeneration. Vol. 5, F1000Research. 2016.
15. Rivera-Mancía S, Pérez-Neri I, Ríos C, Tristán-López L, Rivera-Espinosa L, Montes S. The transition metals copper and iron in neurodegenerative diseases. Vol. 186, Chemico-Biological Interactions. 2010.
16. Scheiber IF, Mercer JFB, Dringen R. Metabolism and functions of copper in brain. Vol. 116, Progress in Neurobiology. 2014.
17. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. Vol. 14, The Lancet Neurology. 2015.
18. Caito S, Aschner M. Neurotoxicity of metals. In: Handbook of Clinical Neurology. 2015.
19. Dogu O, Louis ED, Tamer L, Unal O, Yilmaz A, Kaleagasi H. Elevated Blood Lead Concentrations in Essential Tremor : A Case – Control Study in Mersin , Turkey. 2007;(11):1564–8.
20. Concentration BL. Association between Essential Tremor and Blood Lead Concentration. 2003;111(14):1707–11.
21. Chen JJ, Swope DM. Essential tremor: Diagnosis and treatment. Vol. 23, Pharmacotherapy. 2003.
22. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord. 1998;13 Suppl 3.
23. Louis ED. HISTORY OF NEUROLOGY: SEMINAL CITATIONS. In: The Lancet Neurology. 2000.
24. 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.
25. Bhidayasiri R. Differential diagnosis of common tremor syndromes. Vol. 81,

- Postgraduate Medical Journal. 2005.
26. 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).
 27. Louis ED. Diagnosis and Management of Tremor. Vol. 22, *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology.* 2016.
 28. 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).
 29. Albanese A, Del Sorbo F. Dystonia and tremor: The clinical syndromes with isolated tremor. Vol. 2016, *Tremor and Other Hyperkinetic Movements.* 2016.
 30. 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).
 31. Choi S-M. Movement Disorders Following Cerebrovascular Lesions in Cerebellar Circuits. *J Mov Disord.* 2016;9(2).
 32. Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. Vol. 4, *Lancet Neurology.* 2005.
 33. Canning JE, Burton S, Hall B. Lithium and valproate-induced tremors. *Ment Heal Clin.* 2012;1(7).
 34. Crawford P, Zimmerman EE. Differentiation and diagnosis of tremor. *Am Fam Physician.* 2011;83(6).
 35. American Psychological Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Depressive Disorders.* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,. 2013.
 36. Cornett EM, Novitch M, Kaye AD, Kata V, Kaye AM. Medication-induced tardive dyskinesia: A review and update. Vol. 17, *Ochsner Journal.* 2017.
 37. Schwartz M, Hocherman S. Antipsychotic-induced rabbit syndrome: Epidemiology, management and pathophysiology. Vol. 18, *CNS Drugs.* 2004.
 38. Louis ED. Essential tremor: A nuanced approach to the clinical features. Vol. 19, *Practical Neurology.* 2019.
 39. 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).
 40. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Louis ED. Incidence of essential tremor in three

- elderly populations of Central Spain. *Neurology*. 2005;64(10).
41. Bain PG, Findley LJ, Thompson PD, Gresty MA, Rothwell JC, Harding AE, et al. A study of hereditary essential tremor. *Brain*. 1994;117(4).
 42. Güler S, Caylan A, Turan FN, Dağdeviren N. The prevalence of essential tremor in Edirne and its counties accompanied comorbid conditions. *Neurol Res*. 2019;41(9).
 43. Sur H, İlhan S, Erdoğan H, Öztürk E, Taşdemir M, Börü ÜT. Prevalence of essential tremor: A door-to-door survey in Şile, Istanbul, Turkey. *Park Relat Disord*. 2009;15(2).
 44. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Essential tremor in Rochester, Minnesota: A 45-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47(5).
 45. Louis ED, Marder K, Cote L, Pullman S, Ford B, Wilder D, et al. Differences in the Prevalence of Essential Tremor Among Elderly African Americans, Whites, and Hispanics in Northern Manhattan, Ny. *Arch Neurol*. 1995;52(12).
 46. Tan LCS, Venketasubramanian N, Ramasamy V, Gao W, Saw SM. Prevalence of essential tremor in Singapore: A study on three races in an Asian country. *Park Relat Disord*. 2005;11(4).
 47. Louis ED. Etiology of essential tremor: Should we be searching for environmental causes? Vol. 16, *Movement Disorders*. 2001.
 48. 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).
 49. 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).
 50. Aschner JL, Aschner M. Nutritional aspects of manganese homeostasis. Vol. 26, *Molecular Aspects of Medicine*. 2005.
 51. Coulehan JL, Hirsch W, Brillman J, Sanandria J, Welty TK, Colaiaco P, et al. Gasoline sniffing and lead toxicity in Navajo adolescents. *Pediatrics*. 1983;71(1).
 52. Clarkson TW, Clarkson TW. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences The Toxicology of Mercury The Toxicology of Mercury. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2016;8363(November):369–403. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10408369708998098>
 53. Milner TE, Cadoret G, Lessard L, Smith AM. EMG analysis of harmaline-induced tremor in normal and three strains of mutant mice with Purkinje cell degeneration and

- the role of the inferior olive. *J Neurophysiol.* 1995;73(6).
54. Liu X, Hernandez N, Kisselev S, Floratos A, Sawle A, Ionita-Laza I, et al. Identification of candidate genes for familial early-onset essential tremor. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(7).
 55. Stefansson H, Steinberg S, Petursson H, Gustafsson O, Gudjonsdottir IH, Jonsdottir GA, et al. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat Genet.* 2009;41(3).
 56. Thier S, Lorenz D, Nothnagel M, Poremba C, Papengut F, Appenzeller S, et al. Polymorphisms in the glial glutamate transporter SLC1A2 are associated with essential tremor. *Neurology.* 2012;79(3).
 57. Gulcher JR, Jónsson P, Kong A, Kristjánsson K, Frigge ML, Káráson A, et al. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nat Genet.* 1997;17(1).
 58. Jeanneteau F, Funalot B, Jankovic J, Deng H, Lagarde JP, Lucotte G, et al. A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(28).
 59. Vitale C, Gulli R, Ciotti P, Scaglione C, Bellone E, Avanzino L, et al. DRD3 Ser9Gly variant is not associated with essential tremor in a series of Italian patients. *Eur J Neurol.* 2008;15(9).
 60. Higgins JJ, Pho LT, Nee LE. A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. Vol. 12, *Movement Disorders.* 1997.
 61. Louis ED, Babij R, Cortés E, Vonsattel JPG, Faust PL. The inferior olivary nucleus: A postmortem study of essential tremor cases versus controls. *Mov Disord.* 2013;28(6).
 62. Merner ND, Girard SL, Catoire H, Bourassa C V., Belzil V V., Rivière JB, et al. Exome sequencing identifies FUS mutations as a cause of essential tremor. *Am J Hum Genet.* 2012;91(2).
 63. Clark LN, Louis ED. Chapter 15 - Essential tremor. In: *Neurogenetics, Part I.* 2018.
 64. Stratton SE, Lorden JF. Effect of harmaline on cells of the inferior olive in the absence of tremor: Differential response of genetically dystonic and harmaline-tolerant rats. *Neuroscience.* 1991;41(2–3).
 65. Kendi ATK, Tan FU, Kendi M, Erdal HH, Tellioglu S. Magnetic resonance spectroscopy of the thalamus in essential tremor patients. *J Neuroimaging.* 2005;15(4).
 66. Özkan A, Candan F, Işık N, Cantürk İA, Arı S, Çakmak ÖÖ, et al. Esansiyel Tremorlu

- Hastalarda Talamus Bölgesinin Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisi ile Değerlendirilmesi. *Türk Noroloji Derg.* 2016;21(4).
67. Shin H, Lee DK, Lee JM, Huh YE, Youn J, Louis ED, et al. Atrophy of the Cerebellar Vermis in Essential Tremor: Segmental Volumetric MRI Analysis. *Cerebellum.* 2016;15(2).
 68. Novellino F, Cherubini A, Chiriacio C, Morelli M, Salsone M, Arabia G, et al. Brain iron deposition in essential tremor: A quantitative 3-tesla magnetic resonance imaging study. *Mov Disord.* 2013;28(2).
 69. Oliveira AP, Brickman AM, Provenzano FA, Muraskin J, Louis ED. White matter hyperintensity burden on magnetic resonance imaging in essential tremor. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements.* 2012;2.
 70. Sharifi S, Nederveen AJ, Booi J, Van Rootselaar AF. Neuroimaging essentials in essential tremor: A systematic review. Vol. 5, *NeuroImage: Clinical.* 2014.
 71. Klein JC, Lorenz B, Kang JS, Baudrexel S, Seifried C, van de Loo S, et al. Diffusion tensor imaging of white matter involvement in essential tremor. *Hum Brain Mapp.* 2011;32(6).
 72. Nicoletti G, Manners D, Novellino F, Condino F, Malucelli E, Barbiroli B, et al. Diffusion tensor MRI changes in cerebellar structures of patients with familial essential tremor. *Neurology.* 2010;74(12).
 73. Saini J, Bagepally BS, Bhatt MD, Chandran V, Bharath RD, Prasad C, et al. Diffusion tensor imaging: Tract based spatial statistics study in essential tremor. *Park Relat Disord.* 2012;18(5).
 74. Shin DH, Han BS, Kim HS, Lee PH. Diffusion tensor imaging in patients with essential tremor. *Am J Neuroradiol.* 2008;29(1).
 75. Louis ED, Shungu DC, Chan S, Mao X, Jurewicz EC, Watner D. Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: A proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurosci Lett.* 2002;333(1).
 76. Pagan FL, Butman JA, Dambrosia JM, Hallett M. Evaluation of essential tremor with multi-voxel magnetic resonance spectroscopy. *Neurology.* 2003;60(8).
 77. Boecker H, Weindl A, Brooks DJ, Ceballos-Baumann AO, Liedtke C, Miederer M, et al. GABAergic dysfunction in essential tremor: An 11C-flumazenil PET study. *J Nucl Med.* 2010;51(7).
 78. Málly J, Baranyi M, Vizi ES. Change in the concentrations of amino acids in CSF and

- serum of patients with essential tremor. *J Neural Transm.* 1996;103(5).
79. Axelrad JE, Louis ED, Honig LS, Flores I, Ross GW, Pahwa R, et al. Reduced Purkinje cell number in essential tremor: A postmortem study. *Arch Neurol.* 2008;65(1).
 80. Kuo SH, Erickson-Davis C, Gillman A, Faust PL, Vonsattel JPG, Louis ED. Increased number of heterotopic Purkinje cells in essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(9).
 81. Louis ED, Babij R, Lee M, Cortés E, Vonsattel JPG. Quantification of cerebellar hemispheric purkinje cell linear density: 32 ET cases versus 16 controls. *Mov Disord.* 2013;28(13).
 82. Choe M, Cortés E, Vonsattel JPG, Kuo SH, Faust PL, Louis ED. Purkinje cell loss in essential tremor: Random sampling quantification and nearest neighbor analysis. *Mov Disord.* 2016;31(3).
 83. Lee M, Cheng MM, Lin CY, Louis ED, Faust PL, Kuo SH. Decreased EAAT2 protein expression in the essential tremor cerebellar cortex. Vol. 2, *Acta Neuropathologica Communications.* 2014.
 84. Shill HA, Adler CH, Sabbagh MN, Connor DJ, Caviness JN, Hentz JG, et al. Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. *Neurology.* 2008;70(16 PART 2).
 85. Shill HA, Adler CH, Beach TG. Lewy bodies are incidental in essential tremor. Vol. 26, *Parkinsonism and Related Disorders.* 2016.
 86. Mavroudis I, Petridis F, Kazis D. Neuroimaging and neuropathological findings in essential tremor. Vol. 139, *Acta Neurologica Scandinavica.* 2019.
 87. Louis ED. The primary type of tremor in essential tremor is kinetic rather than postural: Cross-sectional observation of tremor phenomenology in 369 cases. *Eur J Neurol.* 2013;20(4).
 88. Louis ED, Wendt KJ, Pullman SL, Ford B. Is essential tremor symmetric? Observational data from a community- based study of essential tremor. *Arch Neurol.* 1998;55(12).
 89. Phibbs F, Fang JY, Cooper MK, Charles DP, Davis TL, Hedera P. Prevalence of unilateral tremor in autosomal dominant essential tremor. *Mov Disord.* 2009;24(1).
 90. Louis ED, Hernandez N, Michalec M. Prevalence and correlates of rest tremor in essential tremor: Cross-sectional survey of 831 patients across four distinct cohorts. *Eur J Neurol.* 2015;22(6).

91. Kestenbaum M, Michalec M, Yu Q, Pullman SL, Louis ED. Intention Tremor of the Legs in Essential Tremor: Prevalence and Clinical Correlates. *Mov Disord Clin Pract*. 2015;2(1).
92. Louis ED. When do essential tremor patients develop head tremor? influences of age and duration and evidence of a biological clock. *Neuroepidemiology*. 2013;41(2).
93. Hardesty DE, Maraganore DM, Matsumoto JY, Louis ED. Increased risk of head tremor in women with essential tremor: Longitudinal data from the Rochester Epidemiology Project. *Mov Disord*. 2004;19(5).
94. Louis ED, Meyers JH, Cristal AD, Patel A, Tinaz S, Pullman SL, et al. Transient, isolated head tremor in “unaffected” individuals: Is essential tremor an even more prevalent disease than we suppose? *Front Neurol*. 2018;9(JUL).
95. Louis ED, Rios E, Applegate LKM, Hernandez NC, Andrews HF. Jaw tremor: Prevalence and clinical correlates in three essential tremor case samples. *Mov Disord*. 2006;21(11).
96. Junker J, Brandt V, Berman BD, Vidailhet M, Roze E, Weissbach A, et al. Predictors of alcohol responsiveness in dystonia. *Neurology*. 2018;91(21).
97. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Reported hearing impairment in essential tremor: A population-based case-control study. *Neuroepidemiology*. 2008;29(3–4).
98. Jain S, Lo SE, Louis ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: How are we misdiagnosing essential tremor? *Arch Neurol*. 2006;63(8).
99. Louis ED, Ford B, Lee H, Andrews H, Cameron G. Diagnostic criteria for essential tremor: A population perspective. *Arch Neurol*. 1998;55(6).
100. 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.
101. 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).
102. 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).
103. O’Suilleabhain P, Dewey RB. Randomized trial comparing primidone initiation schedules for treating essential tremor. *Mov Disord*. 2002;17(2).
104. Koller W, Biary N, Cone S. Disability in essential tremor: Effect of treatment.

- Neurology. 1986;36(7).
105. 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).
 106. Connor GS, Edwards K, Tarsy D. Topiramate in essential tremor: Findings from double-blind, placebo-controlled, crossover trials. *Clin Neuropharmacol*. 2008;31(2).
 107. Connor GS. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. *Neurology*. 2002;59(1).
 108. Frima N, Grünewald RA. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of topiramate in essential tremor. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29(2).
 109. Bruno E, Nicoletti A, Filippini G, Quattrocchi G, Colosimo C, Zappia M. Zonisamide for essential tremor. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017.
 110. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. Vol. 10, *The Lancet Neurology*. 2011. p. 148–61.
 111. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB, et al. Practice parameter: Therapies for essential tremor: Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Vol. 64, *Neurology*. 2005.
 112. Blomstedt P, Hariz GM, Hariz MI, Koskinen LOD. Thalamic deep brain stimulation in the treatment of essential tremor: A long-term follow-up. *Br J Neurosurg*. 2007;21(5).
 113. Zhang K, Bhatia S, Oh MY, Cohen D, Angle C, Whiting D. Long-term results of thalamic deep brain stimulation for essential tremor: Clinical article. *J Neurosurg*. 2010;112(6).
 114. Pilitsis JG, Metman LV, Toleikis JR, Hughes LE, Sani SB, Bakay RAE. Factors involved in long-term efficacy of deep brain stimulation of the thalamus for essential tremor: Clinical article. *J Neurosurg*. 2008;109(4).
 115. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB, et al. Evidence-based guideline update: Treatment of essential tremor: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011;77(19).
 116. Hopfner F, Ahlf A, Lorenz D, Klebe S, Zeuner KE, Kuhlenbäumer G, et al. Early- and late-onset essential tremor patients represent clinically distinct subgroups. *Mov Disord*. 2016;31(10).
 117. 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;77(11):1235–7.
118. 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;20(6).
 119. Shaw CA, Tomljenovic L. Aluminum in the central nervous system (CNS): Toxicity in humans and animals, vaccine adjuvants, and autoimmunity. *Immunol Res*. 2013;56(2–3).
 120. Van Der Voet GB, Marani E, Tio S, De Wolff FA. Aluminium neurotoxicity. *Prog Histochem Cytochem*. 1991;23(1–4).
 121. Perl DP, Pendlebury WW. Aluminum Neurotoxicity — Potential Role in the Pathogenesis of Neurofibrillary Tangle Formation. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol*. 1986;13(S4).
 122. Leal RB, Rieger DK, Peres TV, Lopes MW, Gonçalves CAS. Cadmium neurotoxicity and its role in brain disorders. In: *Metal Ion in Stroke*. 2012.
 123. Viaene MK, Masschelein R, Leenders J, Swerts LJVC, de Groof M, Roels HA. Neurobehavioural effects of occupational exposure to cadmium: A cross sectional epidemiological study. *Occup Environ Med*. 2000;57(1).
 124. Branca JJV, Morucci G, Pacini A. Cadmium-induced neurotoxicity: Still much ado. Vol. 13, *Neural Regeneration Research*. 2018.
 125. Söderholm M, Borné Y, Hedblad B, Persson M, Barregard L, Engström G. Blood cadmium concentration and risk of subarachnoid haemorrhage. *Environ Res*. 2020;180.
 126. Wise JP, Young JL, Cai J, Cai L. Current understanding of hexavalent chromium [Cr(VI)] neurotoxicity and new perspectives. Vol. 158, *Environment International*. 2022.
 127. Sundar S, Chakravarty J. Antimony toxicity. Vol. 7, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2010.
 128. Scinicariello F, Buser MC, Feroe AG, Attanasio R. Antimony and sleep-related disorders: NHANES 2005–2008. *Environ Res*. 2017;156.
 129. Xu S, Yang Z, Zhi Y, Yu S, Zhang T, Jiang J, et al. The effects of antimony on Alzheimer’s disease-like pathological changes in mice brain. *Sci Total Environ*. 2021;760.
 130. U.S. EPA. Toxicological Review of Zinc and Compounds. *Rev Lit Arts Am*. 2010;39(110).
 131. Terrin G, Canani RB, Di Chiara M, Pietravalle A, Aleandri V, Conte F, et al. Zinc in

- early life: A key element in the fetus and preterm neonate. Vol. 7, *Nutrients*. 2015.
132. Mezzaroba L, Alfieri DF, Colado Simão AN, Vissoci Reiche EM. The role of zinc, copper, manganese and iron in neurodegenerative diseases. Vol. 74, *NeuroToxicology*. 2019.
133. Narayanan SE, Rehuman NA, Harilal S, Vincent A, Rajamma RG, Behl T, et al. Molecular mechanism of zinc neurotoxicity in Alzheimer's disease. Vol. 27, *Environmental Science and Pollution Research*. 2020.
134. Gower-Winter SD, Levenson CW. Zinc in the central nervous system: From molecules to behavior. Vol. 38, *BioFactors*. 2012.
135. Levenson CW. Zinc Supplementation: Neuroprotective or Neurotoxic? *Nutr Rev*. 2005;63(4).
136. Galasso SL, Dyck RH. The role of zinc in cerebral ischemia. In: *Molecular Medicine*. 2007.
137. Morris DR, Levenson CW. Zinc in traumatic brain injury. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16(6).
138. Bredholt M, Frederiksen JL. Zinc in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Vol. 8, *ASN Neuro*. 2016.
139. Prodan CI, Holland NR. CNS demyelination from zinc toxicity? Vol. 54, *Neurology*. 2000.
140. Timbrell JA. *Principles of Biochemical Toxicology*. Principles of Biochemical Toxicology. 2008.
141. Cheng Y, Willett WC, Schwartz J, Sparrow D, Weiss S, Hu H. Relation of nutrition to bone lead and blood lead levels in middle-aged to elderly men: The normative aging study. *Am J Epidemiol*. 1998;147(12).
142. Wani AL, Ara A, Usmani JA. Lead toxicity: A review. Vol. 8, *Interdisciplinary Toxicology*. 2015.
143. Goldings AS, Stewart RM. Organic lead encephalopathy: Behavioral change and movement disorder following gasoline inhalation. *J Clin Psychiatry*. 1982;43(2).
144. Booze RM, Mactutus CF, Annau Z, Tilson HA. Neonatal triethyl lead neurotoxicity in rat pups: Initial behavioral observations and quantification. *Neurobehav Toxicol Teratol*. 1983;5(3).
145. Dobson AW, Erikson KM, Aschner M. Manganese neurotoxicity. Vol. 1012, *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004.

146. Cicero CE, Mostile G, Vasta R, Rapisarda V, Signorelli SS, Ferrante M, et al. Metals and neurodegenerative diseases. A systematic review. Vol. 159, Environmental Research. 2017.
147. Dopp E, Rettenmeier AW. Tin, Toxicity. In: Encyclopedia of Metalloproteins. 2013.
148. Ondo WG, Pascual B. Tremor research group essential tremor rating scale (TETRAS): Assessing impact of different item instructions and procedures. Tremor and Other Hyperkinetic Movements. 2020;10.
149. Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical Rating Scale for Tremor. Park Dis Mov Disord. 1993;2.
150. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. Arch Gen Psychiatry. 1961;4(6).
151. Dergisi P. Türk Psikiyatri Dergisi 2008; Neuropsychiatry (London). 2008;
152. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Geçerliliği ve Güvenirliği. Türk Psikiyatr Derg. 1996;7(2).
153. Louis ED, Benito-León J, Bermejo-Pareja F. Population-based prospective study of cigarette smoking and risk of incident essential tremor. Neurology. 2008;70(19).
154. Talio MC, Acosta M, Fernández LP. Comparative study of antimony exposition by cigarettes and alternatives of tobacco consumption. Microchem J. 2019;145.
155. European Commission, Commission E. Information notices on occupational diseases: a guide to diagnosis. Luxembourg: European Communities. 2009.
156. Zghari O, Rezaoui A, Ouakki S, Lamtai M, Chaibat J, Mesfioui A, et al. Effect of Chronic Aluminum Administration on Affective and Cognitive Behavior in Male and Female Rats. J Behav Brain Sci. 2018;08(04).
157. Keartisak. Effects of Aluminium Chloride on Anxiety-Related Behaviour. Am J Neurosci. 2011;2(2).
158. CC M, SA S, SE O. Effects of Heavy Metal Toxicity on Anxiety Disorder. J Biomed Res Environ Sci. 2021;2(8).
159. Scinicariello F, Buser MC. Blood cadmium and depressive symptoms in young adults (aged 20-39 years). Psychol Med. 2015;45(4).
160. Schrauzer GN, Shrestha KP, Flores M. Somatopsychological Effects of Chromium Supplementation. J Nutr Med. 1992;3(1).
161. Zhang T, Luo J, Ge H, Hao K, Wang Z, Zhang D. Relationships between urinary antimony concentrations and depressive symptoms in adults. Chemosphere. 2022;291.

162. TÜİK İstatistiklerle Aile, 2020. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Aile-2020-37251> (Erişim Tarihi: 28.05.2022)
163. TÜİK Türkiye Sağlık Araştırması, 2019. Bireylerin alkol kullanma durumunun cinsiyet ve yaş grubuna göre dağılımı. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkiye-Saglik-Arastirmasi-2019-33661> (Erişim Tarihi: 28.05.2022)



EKLER

EK 1. TEMEL TREMOR DEĞERLENDİRME DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Performance Subscale

Instructions

Scoring is 0 – 4. For most items, the scores are defined only by whole numbers, but 0.5 increments may be used if you believe the rating is between two whole number ratings and cannot be reconciled to a whole number. Each 0.5 increment in rating is specifically defined for the assessment of upper limb postural and kinetic tremor and the dot approximation task (items 4 and 8). All items of the examination, except standing tremor, are performed with the patient seated comfortably. For each item, score the highest amplitude seen at any point during the exam. Instruct patients not to attempt to suppress the tremor, but to let it come out.

- 1. Head tremor:** The head is rotated fully left and right and then observed for 10s in mid position. Patient then is instructed to gaze fully to the left and then to the right with the head in mid position. The nose should be used as the landmark to assess and rate the largest amplitude excursions during the examination.

0 = no tremor
1 = slight tremor (< 0.5 cm)
2 = mild tremor (0.5- < 2.5 cm)
3 = moderate tremor (2.5-5 cm)
4 = severe or disfiguring tremor (> 5 cm)
- 2. Face (including jaw) tremor:** Smile, close eyes, open mouth, purse lips. The highest amplitude of the most involved facial anatomy is scored, regardless of whether it occurs during rest or activation. Repetitive blinking or eye fluttering should not be considered as part of facial tremor.

0 = no tremor
1 = slight; barely perceptible tremor
2 = mild: noticeable tremor
3 = moderate: obvious tremor, present in most voluntary facial contractions
4 = severe: gross disfiguring tremor
- 3. Voice tremor:** First ask subject to produce an extended “aaah” sound and “eee” sound for 5 seconds each. Then assess speech during normal conversation by asking patients “How do you spend your average day?”.

0 = no tremor
1 = slight: tremor during aaah, and eee and no tremor during speech
2 = mild: tremor in “aaah” and “eee” and minimal tremor in speech
3 = moderate: obvious tremor in speech that is fully intelligible
4 = severe: some words difficult to understand
- 4. Upper limb tremor:** Tremor is assessed during three maneuvers: forward horizontal reach posture, lateral “wing beating” posture and finger-nose-finger testing. Each upper limb is assessed and scored individually. The forward horizontal reach posture is held for 5 seconds.

The lateral wing beating posture is held for 20 seconds. The finger-nose-finger movement is executed three times. Amplitude assessment should be estimated using the maximally displaced point of the hand at the point of greatest displacement along any single plane. For example, the amplitude of a pure supination-pronation tremor, pivoting around the wrist would be assessed at either the thumb or fifth digit.

- a. Forward outstretched postural tremor: Subjects should bring their arms forward, slightly lateral to midline and parallel to the ground. The wrist should also be straight and the fingers abducted so that they do not touch each other.
- b. Lateral "wing beating" postural tremor: Subjects will abduct their arms parallel to the ground and flex the elbows so that the two hands do not quite touch each other and are at the level of the nose. The fingers are abducted so that they do not touch each other. The posture should be held for 20 seconds.
- c. Kinetic tremor: Subjects extend only their index finger. They then touch a set object or the examiners finger located to the full extent of their reach, which is located at the same height (parallel to the ground) and slightly lateral to the midline. Subjects then touch their own nose (or chin if the tremor is severe) and repeat this back and forth three times. Only the position along the trajectory of greatest tremor amplitude is assessed. This will typically be either at the nose or at the point of full limb extension.

For all three hand tremor ratings

- 0 = no tremor
- 1 = tremor is barely visible
- 1.5 = tremor is visible, but less than 1 cm
- 2 = tremor is 1- < 3 cm amplitude
- 2.5 = tremor is 3- < 5 cm amplitude
- 3 = tremor is 5- < 10 cm amplitude
- 3.5 = tremor is 10- < 20 cm amplitude
- 4 = tremor is \geq 20 cm amplitude

5. Lower limb tremor: Raise each lower limb horizontally parallel to the ground for 5 seconds each. Then perform a standard heel to shin maneuver with each leg, three times. The maximum tremor in either maneuver is scored, and only the limb with the largest tremor is scored. Tremor may exist in any part of the limb, including foot.

- 0 = no tremor
- 1 = slight: barely perceptible
- 2 = mild, less than 1 cm at any point
- 3 = moderate tremor, less than 5 cm at any point
- 4 = severe tremor, greater than 5 cm

6. Archimedes spirals: Demonstrate how to draw Archimedes spiral that approximately fills $\frac{1}{4}$ of an unlined page of standard (letter) paper. The lines of the spiral should be approximately 1.3 cm (0.5 inch) apart. Then ask the subject to copy the spiral. Test and score each hand separately. Use a ballpoint pen. The pen should be held such that no part of the limb touches the table. Secure the paper on the table in a location that is suitable for the patient's style of drawing. Score the tremor in the spiral, not the movement of the limb.
- 0 = normal
 - 1 = slight: tremor barely visible.
 - 2 = mild: obvious tremor
 - 3 = moderate: portions of figure not recognizable.
 - 4 = severe: figure not recognizable
7. Handwriting: Have patient write the standard sentence "This is a sample of my best handwriting" using the dominant hand only. Patients must write cursively (i.e., no printing). They cannot hold or stabilize their hand with the other hand. Use a ballpoint pen. Secure the paper on the table in a location that is suitable for the patient's style of writing. Score the tremor in the writing, not the movement of the limb.
- 0 = normal
 - 1 = slight: untidy due to tremor that is barely visible.
 - 2 = mild: legible, but with considerable tremor.
 - 3 = moderate: some words illegible.
 - 4 = severe: completely illegible
8. Dot approximation task: The examiner makes a dot or X and instructs the subject to hold the tip of the pen "as close as possible to the dot (or center of an X) without touching it, (ideally approximately 1 mm) for 10 seconds". Each hand is score separately.
- 0 = no tremor
 - 1 = tremor is barely visible
 - 1.5 = tremor is visible, but less than 1 cm
 - 2 = tremor is 1- < 3 cm amplitude
 - 2.5 = tremor is 3- < 5 cm amplitude
 - 3 = tremor is 5- < 10 cm amplitude
 - 3.5 = tremor is 10- < 20 cm amplitude
 - 4 = tremor is \geq 20 cm amplitude
9. Standing tremor: Subjects are standing, unaided if possible. The knees are 10-20 cm apart and are flexed 10-20°. The arms are down at the subject's side. Tremor is assessed at any point or the legs or trunk
- 0 = no tremor
 - 1 = barely perceptible tremor
 - 2 = obvious but mild tremor, does not cause instability
 - 3 = moderate tremor, impairs stability of stance
 - 4 = severe tremor, unable to stand without assistance

EK 2. FAHN-TOLOSA-MARİN TREMOR DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Fahn, Tolosa, Marin Tremor Rating Scale

1-9 Tremor (rate tremor)

- 1) At rest (in repose). For head and trunk, when lying down
- 2) With posture holding
UE: arms outstretched, wrists mildly extended, fingers spread apart
LE: legs flexed at hips and knees; foot dorsi-flexed
tongue: when protruded
head and trunk: when sitting or standing
- 3) with Action(ACT) and Intention(INT):
UE: finger to nose and other actions
LE: toe to finger in flexed posture

Definitions for 1-9

- 0 = None
1 = Slight. May be intermittent
2 = Moderate amplitude. May be intermittent
3 = Marked amplitude
4 = Severe amplitude

| | |
|---------------------------------------|--------------|
| 1. Face tremor | REST ____ |
| 2. Tongue tremor | REST ____ |
| | POST ____ |
| 3. Voice tremor | ACT/INT ____ |
| 4. Head tremor | REST ____ |
| | POST ____ |
| 5. Right upper extremity tremor | REST ____ |
| | POST ____ |
| | ACT/INT ____ |
| 6. Left upper extremity tremor | REST ____ |
| | POST ____ |
| | ACT/INT ____ |
| 7. Trunk tremor | REST ____ |
| | POST ____ |
| 8. Right lower extremity tremor | REST ____ |
| | POST ____ |
| | ACT/INT ____ |

9. Left lower extremity tremor REST ____
 POST ____
 ACT/INT ____

10. Handwriting ____

Have patient write the standard sentence: "This is a sample of my best handwriting", sign his or her name and write the date.

- 0 = Normal
- 1 = Mildly abnormal. Slightly untidy, tremulous
- 2 = Moderately abnormal. Legible, but with considerable tremor.
- 3 = Marked abnormal. Illegible
- 4 = Severely abnormal. Unable to keep pencil or pen on paper without holding hand down with other hand.

11-13. Ask the patient to join both points of the various drawings without crossing the lines. Test each hand, beginning with the lesser, without leaning the hand or the arm on the table.

Definitions for 11-13

- 0 = Normal
- 1 = Slightly tremulous. May cross lines occasionally.
- 2 = Moderately tremulous or crosses lines frequently.
- 3 = Accomplishes the task with great difficulty. Many errors.
- 4 = Unable to complete drawing.

11. Drawing A Right ____
 Left ____

12. Drawing B Right ____
 Left ____

13. Drawing C Right ____
 Left ____

14. Pouring Right ____
 Left ____

- Use firm plastic cups, about 8 cm tall, filled with water to 1 cm from top. Ask patient to pour water from one cup to another. Test each hand separately.
- 0 = Normal
 - 1 = More careful than a person without tremor, but no water is spilled.
 - 2 = Spills a small amount of water (up to 10% of the total amount).
 - 3 = Spills a considerable amount of water (> 10-50%)
 - 4 = Unable to pour water without spilling most of the water.

15. Speaking ____
 This includes spastic dysphonia if present

- 0 = Normal
- 1 = Mild voice tremulousness when "nervous" only
- 2 = Mild voice tremor, constant
- 3 = Moderate voice tremor
- 4 = Severe voice tremor. Some words difficult to understand.

16. Feeding other than liquids

0 = Normal

1 = Mildly normal. Can bring all solids to mouth, spilling only rarely.

2 = Moderately abnormal. Frequent spills of peas and similar foods.
May bring head at least halfway to meet food.

3 = Markedly abnormal. Unable to cut or uses hands to feed.

4 = Severely abnormal. Needs help to feed.

17. Bringing liquids to mouth

0 = Normal

1 = Mildly abnormal. Can still use a spoon, but not if it is completely full

2 = Moderately abnormal. Unable to use spoon; uses cup or glass

3 = Markedly abnormal. Can drink from cup or glass, but needs two hands

4 = Severely abnormal. Must use a straw.

18 Hygiene

0 = Normal

1 = Mildly abnormal. Able to do everything, but is more careful than the average person

2 = Moderately abnormal. Able to do everything, but with errors;
uses electric razor because of tremor

3 = Markedly abnormal. Unable to do most fine tasks, such as putting on lipstick or shaving
(even with electric razor), unless using two hands.

4 = Severely abnormal. Unable to do any fine-movement tasks.

19. Dressing

0 = Normal

1 = Mildly abnormal. Able to do everything, but is more careful than the average person.

2 = Moderately abnormal. Able to do everything, but with errors.

3 = Markedly abnormal. Needs some help with buttoning or other activities, such as tying shoelaces.

4 = Severely abnormal. Requires assistance even for gross motor activities.

20. Writing

0 = Normal

1 = Mildly abnormal. Legible. Continues to write letters

2 = Moderately abnormal. Legible, but no longer writes letters.

3 = Markedly abnormal. Illegible

4 = Severely abnormal. Unable to sign checks or other documents requiring a signature.

21. Working

0 = Tremor does not interfere with job

1 = Able to work, but needs to be more careful than the average person

2 = Able to do everything, but with errors. Poorer than usual performance because of tremor

3 = Unable to do regular job. May have changed to a different job because of tremor.

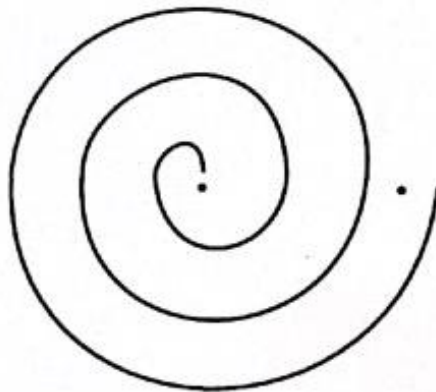
Tremor limits housework, such as ironing.

4 = Unable to do any outside job; housework is very limited.

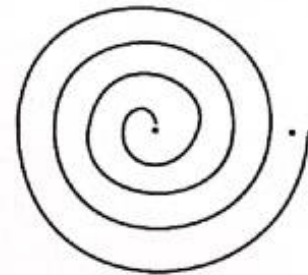
Non-Dominant Hand

Drawings A, B, and C and make with the _____ Left Hand
_____ Right Hand

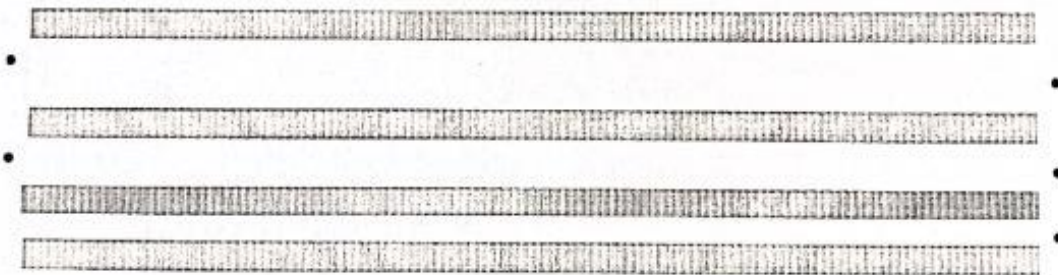
DRAWING A



DRAWING B



DRAWING C



Dominant Hand

Handwriting: This is a sample of my best handwriting

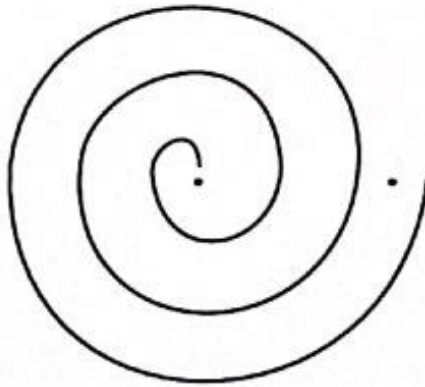
Signature: _____

Date: _____

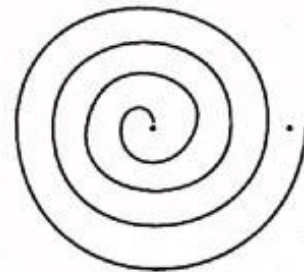
Drawings A, B, and C and make with the _____ Left Hand

_____ Right Hand

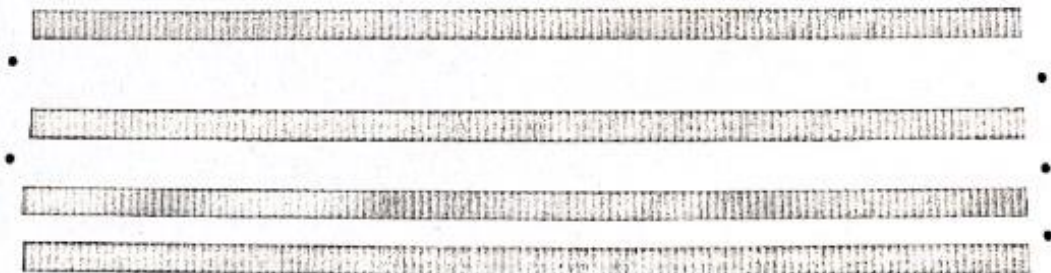
DRAWING A



DRAWING B



DRAWING C



EK 3. BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

Beck Anksiyete Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin **BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR** sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

| | Hiç | Hafif düzeyde Beni pek et- kilemedi | Orta düzeyde Hoş değildi ama kat- lanabildim | Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zor- landım |
|---|-----|---|--|--|
| 1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karın- calanma | | | | |
| 2. Sıcak/ ateş basmaları | | | | |
| 3. Bacaklarda halsizlik, titreme | | | | |
| 4. Gevşeyememe | | | | |
| 5. Çok kötü şeyler olacak korkusu | | | | |
| 6. Baş dönmesi veya sersemlik | | | | |
| 7. Kalp çarpıntısı | | | | |
| 8. Dengeyi kaybetme duygusu | | | | |
| 9. Dehşete kapılma | | | | |
| 10. Sinirlilik | | | | |
| 11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu | | | | |
| 12. Ellerde titreme | | | | |
| 13. Titreklilik | | | | |
| 14. Kontrolü kaybetme korkusu | | | | |
| 15. Nefes almada güçlük | | | | |
| 16. Ölüm korkusu | | | | |
| 17. Korkuya kapılma | | | | |
| 18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi | | | | |
| 19. Baygınlık | | | | |
| 20. Yüzün kızarması | | | | |
| 21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan) | | | | |

Toplam BECK-A skoru:.....

designed by Emrah SONGUR M.D.

EK 4. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- 1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
- 2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsarım.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Herşeyden sıkılıyorum.
- 5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6 (0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgınım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum.
- 7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Herşeyi yanlış yapıyor muyum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.
- 8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.
- 11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.
- 12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Eskiyeye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13 (0) Her zamankinden farklı görüldüğümü sanmıyorum.
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15 (0) Uykum her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiyeye oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17 (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18 (0) Son zamanlarda zayıfladım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19 (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafama başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 20 (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla sekse ilgim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarımın dolayı cezalandırılabileceğimi düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam BECK-D skoru:.....

EK 5. EPWORTH UYKULULUK ÖLÇEĞİ

Epworth Uykululuk Ölçeği

Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Son zamanlarda, günlük yaşantınız içinde, aşağıda belirtilen durumlarda hangi sıklıkla uykularsınız (buradan yorgun hissetmek değil, uykulamak veya uyuya kalmak anlaşılmalıdır)? Bu şeylerden birini son zamanlarda yapmamış olsanız bile, böyle bir durumun, sizi nasıl etkileyeceğini düşünmeye çalışarak cevap veriniz.

| | Hiçbir zaman uykulamam | Nadiren uykularım | Zaman zaman uykularım | Büyük olasılıkla uykularım |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 1 Oturmuş bir şeyler okurken | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| 2 Televizyon seyrederken | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| 3 Toplum içinde hareketsizce otururken (örneğin: herhangi bir toplantıda veya tiyatro gibi yerlerde) | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| 4 Ara vermeden en az bir saat süren bir araba yolculuğunda yolcu olarak bulunurken | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| 5 Öğleden sonra koşullar uygun olduğunda, dinlenmek için uzanmışken | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| 6 Birisiyle oturmuş konuşurken | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| 7 Alkol almadığım bir öğle yemeğinden sonra sessizce otururken | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| 8 İçinde olduğum araba, trafikte bir kaç dakika için durduğunda | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |

| Normal | Normal ama artmış gün içi uykululuk | Artmış ama ılımlı gün içi uykululuk | Artmış, orta derecede gün içi uykululuk | Artmış, şiddetli gün içi uykululuk |
|------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---|------------------------------------|
| 0-5 | 6-10 | 11-12 | 13-15 | 16-24 |

Johns MW (ESS) / Sleep. 1992 Aug;15(4):376-81

Toplam Puan: _____

EK 6. PİTTSBURGH UYKU KALİTE İNDEKSİ (PUKİ)

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.
Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

- Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? _____
- Geçen ay geceleri uykuya dalmamız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı? _____ dakika
- Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? _____
- Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) _____ saat
- Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

| | Haftada | Hiç | 1'den az | 1 - 2 kez | 3'den çok |
|---|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a | 30 dakika içinde uykuya dalamadınız | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b | Gece yarısı veya sabah erkenden uyanıyorsunuz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c | Tuvalete gittiniz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d | Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e | Ağrı derecede üşüdünüz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| f | Ağrı derecede sıcaklık hissettiniz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| g | Kötü rüyalar gördünüz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| h | Ağrı duyduğunuz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| i | Diğer nedenler | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| j | Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
- Geçen hafta uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.

| | | | | | | | |
|--------------------------|---------|--------------------------|-------------|--------------------------|--------------|--------------------------|----------|
| <input type="checkbox"/> | Çok iyi | <input type="checkbox"/> | Oldukça iyi | <input type="checkbox"/> | Oldukça kötü | <input type="checkbox"/> | Çok kötü |
|--------------------------|---------|--------------------------|-------------|--------------------------|--------------|--------------------------|----------|
- Geçen hafta uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

| | | | | | | | |
|--------------------------|-----|--------------------------|----------|--------------------------|-----------|--------------------------|-----------|
| <input type="checkbox"/> | Hiç | <input type="checkbox"/> | 1'den az | <input type="checkbox"/> | 1 - 2 kez | <input type="checkbox"/> | 3'den Çok |
|--------------------------|-----|--------------------------|----------|--------------------------|-----------|--------------------------|-----------|
- Geçen hafta araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

| | | | | | | | |
|--------------------------|-----|--------------------------|----------|--------------------------|-----------|--------------------------|-----------|
| <input type="checkbox"/> | Hiç | <input type="checkbox"/> | 1'den az | <input type="checkbox"/> | 1 - 2 kez | <input type="checkbox"/> | 3'den Çok |
|--------------------------|-----|--------------------------|----------|--------------------------|-----------|--------------------------|-----------|
- Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

| | | | |
|--------------------------|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Hiç problem oluşturmadı | <input type="checkbox"/> | Bir dereceye kadar problem oluşturdu |
| <input type="checkbox"/> | Yalnızca çok az bir problem oluşturdu | <input type="checkbox"/> | Çok büyük bir problem oluşturdu |
- Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

| | | | |
|--------------------------|--|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok | <input type="checkbox"/> | Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil |
| <input type="checkbox"/> | Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var | <input type="checkbox"/> | Partner aynı yatakta |
- Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa ona aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun.

| | Hiç | 1'den az | 1 - 2 kez | 3'den çok | |
|---|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a | Gürültülü horlama | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b | Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c | Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d | Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e | Diğer huzursuzluklarınız: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Boyse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH (1989) Psychiatry Res. 1989 May;28(2):193-215

EK 7. ETİK KURUL KARAR FORMU



GİRİŞİMSİZ OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU



| | | | | | |
|----------------------|---|---|---------------------------------------|---|--------|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | Araştırmanın Açık Adı | Esansiyel Tremor Hastalarında Kan Ağır Metal Konsantrasyonlarının Değerlendirilmesi | | | |
| | Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı | Dr. Öğr. Üyesi Aslı AKSOY GÜNDOĞDU / TNKÜ Tıp Fakültesi Nöroloji | | | |
| | Etik Kurul Toplantı Tarihi | 26.11.2019 | | | |
| | Araştırma Protokol Numarası | 2019.211.11.08 | | | |
| | Araştırma Karar Numarası | 08 | | | |
| | Araştırmanın Türü | Prospektif <input checked="" type="checkbox"/> | Retrospektif <input type="checkbox"/> | Diğer: | |
| | Araştırmanın Destekleyicisi | TÜBİTAK <input type="checkbox"/> | TNKÜ BAP <input type="checkbox"/> | Araştırmacı <input checked="" type="checkbox"/> | Diğer: |
| | Araştırmanın Bütçesi | 90 ₺ | | | |
| Araştırmanın Merkezi | Tek Merkezli <input type="checkbox"/> | Çok Merkezli <input checked="" type="checkbox"/> | | | |
| KARAR BİLGİLERİ | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir. | | | | |

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyileştirici Klinik Uygulamaları Kılavuzu

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Araştırma ile İlişki | | Katılım * | | İmza |
|--------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|------|
| Prof. Dr. Ali Rıza KIZILAR | Biyofizik | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. M. Metin DONMA | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Savaş GÜZEL | Tıbbi Biyokimya | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Yakup ALBAYRAK | Ruh Sağlığı ve Hastalıkları | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Dr. Öğr. Üyesi Ayşin NALBANTOĞLU | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL | Tıbbi Biyokimya | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL | Tıbbi Mikrobiyoloji | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Dr. Öğr. Üyesi Bülent TOPÇU | Biyostatistik | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ümit ÇETİN | Ortopedi ve Travmatoloji | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Dr. Öğr. Üyesi Sonat Pinar KARA | İç Hastalıkları | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN | İç Hastalıkları Hemşireliği | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILAR
İmza: