Bildiri No: **TMB-077** **Doi:** 10.5606/phhb.dergisi.suppl2026.077

Medikal Tedaviye Dirençli Esansiyel Tremorda MRgFUS: Türkiye'den İlk Klinik Sonuçlar

Özgün Köksal[1], Buse Çağla Arı[1], Gülce Coşku Yılmaz Çakan[1], İnci Emekli[1], Nesrin Helvacı Yılmaz[1], Gülay Kenangil[1], Lara Karşıgil[1], Mustafa Yavuz Samancı[1], Mehmet Tönge[1], Andres M Lozano[2], Ali Zırh[1]

[1]*Medipol Üniversitesi Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Merkezi (PARMER), İstanbul, Türkiye*
[2]*Toronto Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Toronto, Kanada*

Esansiyel tremor (ET), erişkin popülasyonda en sık görülen hareket bozukluklarından biri olup çoğunlukla üst ekstremitede, simetrik aksiyon tremoru ile karakterizedir.[1] Hastalığın ilerleyici doğası, zaman içinde fonksiyonel kapasitede belirgin azalma ve yaşam kalitesinde düşüşe yol açmaktadır. Farmakolojik tedavi seçenekleri arasında propranolol, primidon, topiramat başta olmak üzere bir çok ajan bulunmakta, hastaların önemli bir kısmında fakat bu ilaçlar ile tedaviye yanıt yetersiz kalmakta veya yan etkiler nedeniyle tedavi sürdürülememektedir.[2]

Medikal tedavinin yetersiz etkinlik gösterdiği ya da yan etkilen nedeniyle devam edilemediği hastalarda cerrahi tedavi seçenekleri, özellikle derin beyin stimülasyonu (DBS) ve talamotomi gündeme gelmektedir.[3] Ancak DBS invaziv olması, uzun takip süresi gerektirmesi, donanım gereksinimleri gibi nedenlerle bazı hastalar için uygun olmayabilir. Bu bağlamda, son yıllarda manyetik rezonans kılavuzlu odaklanmış ultrason (MRgFUS) talamotomi, non-invaziv bir alternatif olarak öne çıkmıştır. MRgFUS, talamusun ventral intermediyer (VIM) çekirdeğinde hedeflenmiş termal ablasyon oluşturarak tremor kontrolü sağlar.[4] MRgFUS, minimal invaziv ve cerrahi kesi gerektirmeyen bir tedavi oluşu nedeniyle de öne çıkmaktadır.

Yapılan çalışmalar, MRgFUS tedavisi sonrası 6. ayda eldeki tremor şiddetinde %65 ile %80 arasında bir iyileşme olduğunu raporlamaktadır.[4] Uzun süreli takip çalışmalarında, tek taraflı MRgFUS talamotomisinden elde edilen tremor yanıtının beş yıla kadar uzadığı gösterilmiştir. MRgFUS ile yalnızca el titremesinde değil; yüz, baş, ses ve dil gibi bölgeleri etkileyen aksiyel tremor da önemli ölçüde kontrol edilebilmektedir. Dahası, MRgFUS yapılan ET hastalarında özellikle serebello-talamo-kortikal devre gibi patoloji gösteren beyin ağlarının yeniden organize olabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.[5]

Özetle MRgFUS, güvenli yan etki profili ve non invazif bir prosedür olması nedeniyle özellikle yaşlı veya cerrahi müdahale istemeyen hastalar için, farmakolojik tedavilere kıyasla çok daha yüksek kanıt düzeyine ve etkinliğe sahip modern bir tedavi seçeneğidir. Bu çalışmanın amacı, Türkiye'de tek merkezde uygulanan MRgFUS talamotomiye ait ilk klinik deneyimi sunmak ve klinik sonuçlar ile potansiyel prediktif faktörleri değerlendirmektir.

YÖNTEMLER

Çalışma tasarımı ve hasta seçimi

Bu çalışma, medikal tedaviye dirençli ET tanısı ile MRgFUS talamotomi uygulanan hastaların retrospektif analizidir. Çalışmaya klinik değerlendirme ve görüntüleme verilerine göre ilaçlarla yeterince kontrol sağlanamamış ET tanısı olup tremor nedeniyle günlük yaşam fonksiyonları belirgin biçimde etkilenen, SDR oranı 0.40 üzerinde olan, genel sağlık durumu yeterli, işlem esnasında kooperasyon kurulabilecek ve işlem sırasındaki korunması gereken hareketsizliği sağlayabilecek, MR uyumsuz implant, ciddi koagülasyon bozukluğu gibi kontrendikasyonları olmayan 17 hasta multidisipliner değerlendirme sonrası dahil edilmiştir.

Cerrahi prosedür

İşlem yüksek çözünürlüklü T1 ve T2 ağırlıklı MR görüntüleri kullanılarak hedef bölge belirlenmiş ve

stereotaktik koordinatlar planlama yazılımı aracılığıyla hesaplanmıştır. Düşük enerjili test sonikasyonları uygulanarak hedefleme doğruluğu ve olası akut nörolojik yan etkiler değerlendirilmiştir. Takiben ultrason enerjisi kademeli olarak artırılmış ve 55-60°C sıcaklıklara ulaşıldığında 3-5 arası sayıda sonikasyon ile termal ablasyon gerçekleştirilmiştir. İşlem boyunca MR termometri ile anlık sıcaklık takibi yapılmış ve her aşamada nörolojik değerlendirmeler ile tremor yanıtı ve advers etkiler izlenmiştir. İşlem sonrasında 24 saat içinde kraniyal MR görüntüleme yapılmış ve lezyonun yerleşimi ile hacmi değerlendirilmiştir.

Klinik değerlendirme

Klinik takipler işlem öncesi ve sonrasında aşağıdaki standardize ölçekler kullanılarak değerlendirilmiştir.

Clinical Rating Scale for Tremor (CRST):[6] Tremor şiddetinin ve buna bağlı fonksiyonel etkilenmenin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir klinik ölçektir. A bölümünde, istirahat, postüral ve kinetik tremor amplitüdü 0 (yok) ile 4 (şiddetli) arasında puanlanır. B bölümünde yazı yazma, spiral çizme ve sıvı transferi gibi standart görevler üzerinden performans değerlendirilirken, C bölümünde tremorun günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkisi sorgulanır. Toplam skor genellikle 0-160 aralığında değişir, daha yüksek skorlar daha şiddetli tremor ve daha belirgin fonksiyonel kaybı göstermektedir.

The Essential Tremor Rating Assessment Scale (TETRAS):[7] Performans (TETRAS-PS) ve günlük yaşam aktiviteleri (TETRAS-ADL) olmak üzere iki ana alt ölçekten oluşmaktadır. TETRAS-PS'de baş, ses ve ekstremitelerde tremor şiddeti ile spiral çizimi ve hedefe yönelik hareketler gibi görevler 0-4 arasında (yarım puan artışlarıyla, örn. 1.5, 2.5) derecelendirilir. TETRAS-ADL kısmı ise hastanın tremora bağlı günlük işlev kaybını 0 (etkilenme yok) ile 4 (şiddetli etkilenme) arasında puanlayan maddeler içerir. Toplam skor arttıkça hastalık şiddeti ve fonksiyonel etkilenme artmaktadır.

Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST):[8] esansiyel tremorun bireyin yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendiren, hasta bildirimine dayalı bir ölçektir. Maddeler genellikle Likert tipi ölçek ile (örneğin 0 veya 1'den 4 veya 5'e kadar) puanlanmakta ve alt alan skorları ile toplam skor 0-100 aralığına normalize edilebilmektedir. Daha yüksek skorlar daha kötü yaşam kalitesini göstermektedir.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler uygun yazılım programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov–Smirnov ve/veya Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, normal dağılıma uymayan veriler medyan (min.-maks.) olarak; kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) olarak ifade edildi. İki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalarda, parametrik koşulların sağlanması durumunda bağımsız örneklem t-testi, sağlanmaması durumunda Mann-Whitney U testi kullanıldı. İkiden fazla grup karşılaştırmalarında parametrik veriler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA), parametrik olmayan veriler için Kruskal-Wallis testi uygulandı. Bağımlı (eşleştirilmiş) grup analizlerinde parametrik veriler için eşleştirilmiş t-testi kullanıldı. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişken üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla uygun durumlarda lineer regresyon veya lojistik regresyon analizleri yapıldı. Gerekli durumlarda çok değişkenli modeller oluşturularak potansiyel karıştırıcı faktörler için düzeltme yapıldı. Tüm istatistiksel testlerde iki yönlü $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya medikal tedaviye dirençli esansiyel tremor tanısı ile unilateral MRgFUS talamotomi uygulanan toplam 17 hasta dahil edildi. Hastaların işlem sırasındaki ortalama yaşı 69.7 ± 9.7 yıl olup, tremor başlangıç yaşı 45.1 ± 21 yıl ve ortalama hastalık süresi 24.6 ± 19.2 yıl olarak hesaplandı. Ortalama kafatası yoğunluk oranı 0.50 ± 0.08 bulunurken, oluşturulan lezyonun ortalama çapı 7.1 ± 1.61 mm idi.

Klinik değerlendirmede, işlem sonrası tüm ölçeklerde belirgin iyileşme gözlendi. CRST skorlarında ortalama %65 oranında azalma saptanırken, TETRAS skorlarında bu iyileşme %91'e ulaştı. Yaşam kalitesini değerlendiren QUEST skorlarında ise %59 oranında düzelme kaydedildi.

İzlem sürecinde bir hastada üçüncü ayda hafif düzeyde tremor rekürrensi gözlendi.

Prediktif faktör analizinde, başlangıç yaşının postoperatif klinik iyileşme üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü (CRST, TETRAS ve QUEST için sırasıyla p = 0.072, p = 0.120 ve p = 0.791). Buna karşın, hastalık süresinin bazı klinik sonuçlar üzerinde belirleyici olduğu saptandı. Tremor süresi, CRST ve TETRAS skorlarındaki iyileşme ile pozitif yönde anlamlı ilişki gösterirken (sırasıyla β = 0.427, p = 0.017 ve β = 0.0895, p = 0.009), QUEST skorları ile anlamlı bir ilişki izlenmedi (p = 0.134).

Güvenlik değerlendirmesinde, en sık gözlenen postoperatif yan etkiler ataksi (%29) ve duyusal bozukluk (%29) olarak belirlendi. Dizartri ise yalnızca bir hastada (%2) gözlendi. Tüm advers olayların takip sürecinde gerilediği ve kalıcı nörolojik defisit izlenmediği saptandı.

TARTIŞMA

Klinik etkinlik ve yaşam kalitesi

Çalışmamızda CRST skorlarında %65 azalma saptanmış olup, Liu ve ark.,nın[5] bildirdiği %65.39'luk iyileşme oranıyla benzer görünmektedir. TETRAS skorlarındaki %91'lik düzelme ise Arcadi ve ark.,nın[9] operasyon sonrası 6. ayda bildirdiği %80.5 oranındaki klinik iyileşmeden yüksek görünmektedir.QUEST skorlarındaki %59'luk düzelme, tedavinin sadece motor semptomları değil, hastaların günlük yaşam aktivitelerini ve psikososyal durumlarını da anlamlı düzeyde iyileştirdiğini teyit etmektedir. Bir hastada izlenen rekürrens, Kapadia ve ark.,nın[10] vurguladığı üzere lezyon hacminin zamanla küçülmesi veya nekrotik dokunun rejenerasyonu ile ilişkili olabilir

Prediktif faktörler

Çalışmamızda başlangıç yaşının klinik iyileşme üzerinde etkisi olmaması, ET hastalarında ileri yaşın tedavi başarısı için bir engel teşkil etmediğini gösteren çalışmaların bulgularını desteklemektedir.[9] Literatürde hastalık süresinin etkisi tartışmalı olsa da çalışmamızda uzun hastalık süresinin daha kötü sonuçlarla ilişkili olması, santral sinir sisteminde zamanla gelişen maladaptif plastisite ve talamokortikal ağ reorganizasyonu ile açıklanabilir. Buna karşılık, başlangıç yaşının prediktif olmaması, hastalık biyolojisinin yaş bağımsız mekanizmalarla da şekillenebileceğini düşündürmektedir. QUEST skorları ile bu ilişkiyi saptamamış olmamız, yaşam kalitesindeki düzelmenin sadece hastalık süresine değil, hastanın bireysel beklentilerine ve başlangıçtaki tremor şiddetine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Güvenlik profili ve yan etkiler

Güvenlik değerlendirmemizdeki ataksi (%29) ve duyusal bozukluk (%29) oranları, Elias ve ark.,nın[11] çalışmasındaki oranlardan (sırasıyla %36 ve %38) daha düşüktür. Germann ve ark.,[12] ise MRgFUS sonrası yürüme bozukluğu oranını %50.6 gibi oldukça yüksek bir düzeyde bildirmiştir. Çalışmamızdaki yan etki oranlarının daha düşük olması, hedefleme stratejisinin optimizasyonu veya lezyon çapının komşu beyaz cevher traktuslarına taşmasının sınırlı kalmasıyla açıklanabilir. Tüm yan etkilerin takipte gerilemesi, bu advers olayların Boutet ve ark.,nın[13] belirttiği üzere büyük oranda geçici sitotoksik ödem kaynaklı olduğunu düşündürmektedir.

Sonuçlarımız, MRgFUS talamotominin medikal tedaviye dirençli hastalarda yüksek klinik etkinlik ve yönetilebilir geçici yan etki profili ile güçlü bir seçenek olduğunu kanıtlamaktadır. Dash ve ark.,[2] tarafından yapılan incelemede, geleneksel ilaçların kanıt düzeyinin metodolojik sorunlar nedeniyle yetersiz kaldığı vurgulandığından, çalışmamızın sunduğu objektif iyileşme oranları daha da önem kazanmaktadır. Tremor süresi, postoperatif klinik sonuçlar açısından potansiyel bir prediktif belirteç olabilir. Daha geniş ve uzun süreli prospektif çalışmalar bu bulguları doğrulamak için gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Haubenberger D, Hallett M. Essential tremor. N Engl J Med 2018;378:1802-10. doi: 10.1056/NEJMcp1707928.
2. Dash D, Bruno V, Schwingenschuh P, Lyons KE, Tan EK, Testa CM, et al. Update on medical treatments for essential tremor: An international Parkinson and Movement Disorder Society evidence-based medicine review. Mov Disord 2026;41:815-25. doi: 10.1002/mds.70184.
3. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. Lancet Neurol 2011;10:148-61. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70322-7.
4. Boutet A, Ranjan M, Zhong J, Germann J, Xu D, Schwartz ML, et al. Focused ultrasound thalamotomy location determines clinical benefits in patients with essential tremor. Brain 2018;141:3405-14. doi: 10.1093/brain/awy278.

5. Liu J, Krauss J, Purrer V, Borger V, Essler M, Radbruch A, et al. Functional network reorganization following VIM-MRgFUS for essential tremor. Neurotherapeutics 2026;23:e00864. doi: 10.1016/j.neurot.2026.e00864.
6. Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. Parkinson's Disease and Movement Disorders. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1993. p. 271-280.
7. Ondo WG, Pascual B; Tremor Research Group. Tremor Research Group Essential Tremor Rating Scale (TETRAS): Assessing impact of different item instructions and procedures. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y) 2020;10:36. doi: 10.5334/tohm.64.
8. Tröster AI, Pahwa R, Fields JA, Tanner CM, Lyons KE. Quality of life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST): Development and initial validation. Parkinsonism Relat Disord 2005;11:367-73. doi: 10.1016/j.parkreldis.2005.05.009.
9. Arcadi A, Aviles-Olmos I, Gonzalez-Quarante LH, Gorospe A, Jiménez-Huete A, de la Corte MM, et al. Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound (MRgFUS)-thalamotomy for essential tremor: Lesion location and clinical outcomes. Mov Disord 2024;39:1015-25. doi: 10.1002/mds.29801.
10. Kapadia AN, Elias GJB, Boutet A, Germann J, Pancholi A, Chu P, et al. Multimodal MRI for MRgFUS in essential tremor: Post-treatment radiological markers of clinical outcome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020;91:921-7. doi: 10.1136/jnnp-2020-322745.
11. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. N Engl J Med 2016;375:730-9. doi: 10.1056/NEJMoa1600159.
12. Germann J, Santyr B, Boutet A, Sarica C, Chow CT, Elias GJB, et al. Comparative neural correlates of DBS and MRgFUS lesioning for tremor control in essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2024;95:180-3. doi: 10.1136/jnnp-2022-330795.
13. Boutet A, Ranjan M, Zhong J, Germann J, Xu D, Schwartz ML, et al. Focused ultrasound thalamotomy location determines clinical benefits in patients with essential tremor. Brain 2018;141:3405-14. doi: 10.1093/brain/awy278.