

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İDYOPATİK PARKİNSON HASTALIĞI'NDA
FRONTAL BÖLGEDEN KAYDEDİLEN
SEMPATİK DERİ YANITLARININ
TUTULUM TARAFINA GÖRE ETKİLENİMİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ŞULE AYDIN TÜRKOĞLU

BOLU
2009

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İDYOPATİK PARKİNSON HASTALIĞI'NDA
FRONTAL BÖLGEDEN KAYDEDİLEN
SEMPATİK DERİ YANITLARININ
TUTULUM TARAFINA GÖRE ETKİLENİMİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ŞULE AYDIN TÜRKOĞLU

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. SERPİL KUYUCU YILDIZ

BOLU
2009

TEŞEKKÜR

Bu çalışma ile uzmanlık eğitimim sona ermiş bulunuyor. Uzmanlık eğitimim sırasında çalışma ve eğitimimde emeği geçen ve yaptığım tüm çalışmalarda her zaman desteğini hissettiğim, danışmanlığını her konuda hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım sevgili hocam Doç. Dr. Serpil Kuyucu Yıldız'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve tecrübeleriyle bugüne gelmemi sağlayan değerli hocalarım Doç. Dr. Nebil Yıldız ve Yrd. Doç. Dr. Burcu Altunrende'ye,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım; Dr. Bektaş Korkmaz, Dr. Tolga Bayazıt, Dr. Nazile Doğan, Dr. Sıdika Bölük, Dr. Nefize Yavaş'a, sekreterimiz Yasemin Çekmecı, teknisyenimiz Nimet Gülmez, servis hemşirelerimiz ve tüm çalışanlarına,

Tez çalışmamın her aşamasında, yardım ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Serpil Yıldız'a ve istatistik aşamasındaki desteklerinden dolayı Doç. Dr. Nebil Yıldız'a ve Yrd. Doç. Dr. Seval Alkoy'a,

Rotasyon dönemlerimde birlikte çalıştığım Psikiyatri, Dahiliye, Kardiyoloji, Göz, KBB, Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım, Radyoloji, Çocuk Nöroloji Kliniklerinin bölüm başkanları ve çalışanlarına,

Yaşantımın her döneminde, sevgileriyle ve yaptıkları fedakarlıklarla bana her türlü desteği sağlayan babam Selahattin Aydın, annem Saime Aydın, kardeşlerim Nevin Horasan ve Hakan Aydın'a ve Cemile Türkoğlu ile Özlem Şeyda Uluğ'a,

Her zaman desteği ve yardımı ile yanımda olan sevgili eşim Fatih Türkoğlu'na ve vaktinden çaldığım zamanlar için canım kızım İrem Gül'e,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Şule Aydın Türkoğlu

2009

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 PARKİNSON HASTALIĞI	3
2.1.1 Tremor	7
2.1.2 Bradikinezi	8
2.1.3 Rijidite	8
2.1.4 Fleksiyon Postürü	9
2.1.5 Postural Refleks Kaybı	9
2.1.6 Donma	9
2.1.7 Diğer Motor Bozukluklar	10
2.1.8 Otonom İşlev Bozukluğu	10
2.1.9 Bilişsel ve Nörodavranışsal Bozukluklar	11
2.1.10 Duyusal Bozukluklar	11
2.1.11 Preseptomatik Tanı	12
2.1.12 Tedavi	13
2.2 OTONOM SİNİR SİSTEMİ	17
2.2.1 Sodomotor Regülasyon	18
 2.3 PARKİNSON HASTALIĞI VE OTONOM SİNİR SİSTEMİ	
(Nonmotor Semptomlar)	21

2.3.1 Mesane ve Cinsel Sorunlar	21
2.3.2 Kan Basıncı Kontrolü	22
2.3.3 Gastrointestinal Sorunlar	22
2.3.4 Siyalore	23
2.3.5. Termoregulator Disfonksiyon	23
2.3.6 Parkinson Hastalığı'nda Otonom Sinir Sistemi Testleri	24
3. MATERYAL VE METOD	26
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
7. KAYNAKLAR	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

iPH:	İdyopatik Parkinson Hastalığı
MiPH:	Muhtemel İdyopatik Parkinson Hastalığı
EMG:	Elektromiyografi
Hz:	Hertz
UPDRS:	Birleşik Parkinson Hastalığını Değerlendirme Ölçeği
H&Y:	Hoehn ve Yahr
OSS:	Otonom Sinir Sistemi
NTS:	Nucleus Traktus Solarii
SSS:	Santral Sinir Sistemi
TTT:	Termoregulator Ter Testi
QSART:	Kantitatif Sudomotor Akson Refleksi Testi
SSR:	Sempatik Deri Yanıtı
SDY:	Sempatik Deri Yanıtı
Ach:	Asetilkolin
EDA:	Elektrodermal Aktivite
mA:	Miliamper
EEG:	Elektroensefalografi
ET:	Esansiyel Tremor
PT:	Postural Tremor
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
OD:	Otozomal Dominanat
SN:	Substansiya Nigra
PET:	Pozitron Emisyon tomografisi
SPECT:	Tek-Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi ile DaTSCANTM
MIBG:	İyot-123 meta-iodobenzyguanidine
KOMT:	Katekol-O-metil transferazı
NMS:	Nöroleptik Maling Sendrom

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2.1 Parkinsonizm Tanı Kriterleri	4
Tablo 2.2 Muhtemel Parkinson hastalığı için Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Kriterleri	5
Tablo 2.3 Parkinson Hastalığı tanısı için NINDS kriterleri	6
Tablo 2.4 Dopaminerjik İlaçlar	14
Tablo 2.5 Motor semptomlar için nondopaminerjik ilaçlar	15
Tablo 2.6 Nonmotor Semptomlar İçin Nondopaminerjik İlaçlar	16
Tablo 3.1 Test 1 ve Test 2 dahil edilen hastaların bulguları ve NINDS'a göre tanıları	27
Tablo 3.2 OSS tutulum bulguları ve şikayetleri	28
Tablo 4.1 Hastaların cinsiyet, yaş, tutulan taraf, hastalık süreleri, HY ve UPDRS skorları	32
Tablo 4.2 Test 1, Test 2 ve kontrol grubunda el ve alından kayıtlanan SDY paternleri	33
Tablo 4.3 Test 1-Test 2-Kontrol grubu El- Alın, Hasta-Sağlam SDY karşılaştırması	35
Tablo 4.4 Test 1 ve Test 2'de elde edilen el ve alın SDY'lerinin karşılaştırması	37
Tablo 4.5 Test 1 ve kontrol grubu el ve alın SDY karşılaştırması	38
Tablo 4.6 Hiperhidrozu olan ve olmayan hasta grubunun kendi içinde (Test 1) ve kontrol grubu ile karşılaştırması	40
Tablo 4.7 Hoehn ve Yahr evrelemesine göre 1 puanın üstündeki hastaların ve kontrol grubunun el ve alın SDY karşılaştırması	42

ŞEKİLLER**Sayfa**

Şekil 2.1 Dopamin Metabolizması ve tedavide kullanılan ilaçların etki yerleri 15

Şekil 3.1 SDY kayıt yerleri: A) Bilateral alın kayıtlaması; B) El kayıtlaması (aktif elektrod); C) El kayıtlaması (referans elektrod) 30

ÖZET

Dr. Şule Aydın Türkoğlu, İdyopatik Parkinson Hastalığı'nda frontal bölgeden kaydedilen sempatik deri yanıtlarının tutulum tarafına göre etkilenimi. İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu, 2009. İdyopatik Parkinson Hastalığı nörodejeneratif bir hastalıktır. Başlangıçtan itibaren hastalığa otonom sinir sistemi fonksiyon bozuklukları da eşlik etmektedir. Bu tez çalışmasında Muhtemel İdyopatik Parkinson Hastalığı'nda, sempatik sinir sistemi fonksiyon bozukluğunun oranı ve rolünün; bu disfonksiyonun tespit edilmesinin tanıya varsa katkılarının araştırılması ve tedavi ile etkilenimi araştırılmak istenmiştir. MiPH tanısını yeni almış 23 olgunun tedavi öncesi ve sonrası, ayrıca yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 22 sağlıklı kontrolün bilateral frontal ve el bölgelerinden, sağ ayak bileğinden tibial sinir elektriksel stimülasyonu ile sempatik deri yanıtları kaydedilmiştir.

El SDY'ları amplitudleri Test 1, Test 2 ve kontrol grubunda sağ ve sol taraf arasında, aynı zamanda hasta-sağlam taraf arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Test 1 ve Test 2 el SDY amplitüdleri karşılaştırıldığında ilaç tedavisi sonrasında yanıt amplitüdlerinin anlamlı düşük olarak kaydedildiği gözlenmiştir. Test 1 ve kontrol grubu el SDY amplitüdlerinin karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hafif şiddette hastalığı olan grup çıkarılarak inceleme tekrarlandığında kontrol grubuna göre hasta grubunun anlamlı düşük amplitüdlü sonuçları olduğu gözlenmiştir. Test 1'de elde edilen el SDY amplitüdleri ile H&Y skorları ve UPDRS puanları arasında korelasyon incelendiğinde hastalık ilerledikçe SDY amplitüdlerinin anlamlı olarak düştüğü gözlenmiştir. Hasta-sağlam taraftan bağımsız olarak hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda sol alın SDY'larının kaybolduğu tespit edilmiştir. Hiperhidrozlu hastalarla, hiperhidrozu olmayanlar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında el ve alın SDY arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hiperhidroz şikayeti olan hasta grubu incelendiğinde, bu hastaların daha çok sol tarafta baskın motor bulguları olduğu gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: SDY, Hiperhidroz, Parkinson Hastalığı, Otonom Sinir Sistemi

ABSTRACT

Dr. Sule Aydin Turkoglu, The Alteration of Sympathetic Skin Responses Recorded From Frontal Region Depending on the Most Affected Side In Idiopathic Parkinson's Disease. Medical Specialty Thesis, Izzet Baysal Medicine Faculty. Department of Neurology. Bolu, 2009. IPD is a neurodegenerative disease. Autonomic nervous system dysfunction accompany the disease from the beginning. In this thesis, it was aimed to investigate, the rate and the role of sympathetic dysfunction, if there is, and to determine the contribution to the diagnosis, and also the interaction with the treatment. Sympathetic skin responses were recorded from bilateral palm and frontal skin region in 23 patients with idiopathic Parkinson's disease and in 22 healthy gender- and age-matched volunteers by electrical stimulation of right tibial nerve at the ankle. The amplitudes of the palmar-SSRs didn't show any significant difference between the first and the second tests, between the right and the left sides and also between the most affected and non-affected sides in Test 1, Test 2 and in control group. However, when we excluded the patients with early stage Parkinson's disease, there occurred a significant amplitude decrease in the after-treatment group compared with the control group. When we analyzed the correlation between the amplitudes of palmar-SSRs recorded in Test 1 and H&Y scores and UPDRS scores, it was observed that SSR amplitudes decrease as the disease progress. In frontal SSR recording, it was observed that the left side responses were not obtainable independent of the most affected or non-affected side and also in the control group. Palmar and frontal-SSRs were not significantly different when we compared the patients with hyperhidrosis and the patients without this complaint and also with the control group. However, the patients with hyperhidrosis were having dominantly left sided motor symptoms and this finding was statistically different.

Key Words: SSR, Hyperhidros, Parkinson's Disease, Autonomic Nervous System

1. GİRİŞ

İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH), yaşla ilişkili, nörodejeneratif bir hastalıktır [1, 2]. Başlangıç ve progresyonu tipik olarak tedrici olan bu hastalığın, sıklıkla asimetrik başladığı bilinmektedir [1-4]. İstirahat tremoru, bradikinezi, rijidite (pozitif fenomenler), postural refleks kaybı, fleksiyon postürü ve donma (negatif fenomenler) motor semptomlar olarak ele alınmaktadır [1-3]. Nonmotor semptomlar içinde ele alınan otonomik semptomlar; konstipasyonu, sık idrara çıkma ve aciliyetini, impotansı, terleme bozukluğunu, salya akışı ve ortostatik hipotansiyonu kapsar [1-4, 5, 6]. Motor semptomlar hastalığın ilerleyen dönemlerinde bile göreceli olarak asimetrik gözlenirken, sebare, siyalore, termoregulator disfonksiyon, vb semptomlarda asimetrik tutulum beklenmez. İPH’da otonom sinir sistemi (OSS) tutulumunu inceleyen çok sayıda nörofizyolojik ve nöropatolojik çalışma bulunmaktadır [7-13]

Beynin almış olduğu iç ve dış uyaranlar entegre edilerek, vücudun istemsiz fonksiyonlarını düzenlemek amacıyla OSS tarafından bilinçten bağımsız olarak yürütülür [14, 15]. OSS’nin iki önemli bölümü sempatik (torakolomber) ve parasempatik (kraniosakral) sistemlerdir [14-17]. Sempatik sinir sisteminin değerlendirilmesinde kullanılan testlerin büyük çoğunluğu yatak başı testlerdir. Termoregulator ter testi (TTT), kantitatif sudomotor akson refleksi testi (QSART) ve sempatik deri yanıtı (SDY) bunlardan bazılarıdır [15]. Bu yöntemler içinde SDY, basit ve standart bir elektromiyografi (EMG) cihazı ile kolayca elde edilebilen bir test olarak klinik pratikte en sık uygulanan inceleme yöntemi olarak yer bulmuştur. SDY kayıtları klasik incelemelerde deri direncinin en düşük olduğu avuç içleri ve ayak tabanlarından alınır. En sık kullanılan uyarım yöntemi kol veya bacağın mikst sinirlerinin elektriksel olarak uyarılmasıdır [18].

İPH’da elden kayıtlanan SDY’ları ve diğer otonomik testlerde asimetriyi işaret eden değişiklikler olup olmadığı daha önce bazı çalışmalarla araştırılmıştır. Schestatsky ve arkadaşlarının 2006 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, PH’ı olan olgularda kontrol grubuna göre, SDY’ı amplitüdü üst ve alt ekstremitelerde anlamlı düşük bulunmuştur [8]. Fusina ve arkadaşlarının 1999’da yapmış oldukları bir başka

Çalışmada, erken dönem PH'ı olan olgularda bilateral elden yapılan SDY kayıtlamasında, motor etkilenimin olduğu taraf ile uyumlu amplitüd düşüklüğü tespit edilmiştir [11]. Frontal bölgeden ya da alından kaydedilen SDY ise PH'da daha önce incelenmemiş bir testtir.

Bu tez çalışmasında, unilateral başlangıçlı iPH'da, daha önce ve belirgin olarak tutulan taraf ve sağlam taraf alın ve el SDY'ları hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası kayıtlanmıştır. Yaş olarak uyumlu normal kontrol olgularla iPH olan olguların SDY arasında fark olup olmadığı, SDY'ları üzerinde PH'da kullanılan tedavilerin etkisi araştırılmıştır. Ayrıca motor semptomlarda gözlenen asimetrinin el ve alın SDY'larında gözlenip gözlenmediği incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PARKİNSON HASTALIĞI

İlk olarak 1817’de James Parkinson tarafından tanımlanan bu hastalık antik çağlardan beri bilinmektedir [1, 3, 4]. Alzheimer Hastalığından sonra ikinci sıklıkta gözlenen nörodejeneratif bir hastalıktır [19]. Yaşla ilişkilidir ve prevalansı 50 yaşından başlayarak tedrici olarak artar. 60 yaştan sonra pik yapar [2]. Neredeyse tüm İPH çalışmalarında erkek kadın oranı 3:2’dir [4].

İPH’nın başlangıç ve progresyonu tipik olarak tedricidir [2, 3]. En sık başvuru şikayeti sıklıkla kol salınımında azalma ve omuz ağrısı ile birlikte olan bir eldeki istirahat tremorudur. Bradikinezi, rijidite ve asosiye hareket kaybı çoğunlukla semptomatik tarafta saptanabilir ve yüz ifadesinde azalma gibi orta hat belirtileri bulunabilir [2]. Hastalık genellikle seyri boyunca asimetric olarak kalır [2, 3]. Yürüme ve denge ilerleyici bir şekilde etkilenir ve düşmeler başlayabilir [2]. Bulber işlevler iletişim ve beslenmeyi etkileyerek bozulabilir [2, 3]. Ses yumuşar ve monotonlaşır [1].

İPH altı kardinal bulgunun kombinasyonu şeklinde ortaya çıkan bir sendromdur [3, 4, 20]. Tablo 2.1’de tanı kriterleri yer almaktadır. Klinik olarak kesin, olası ve muhtemel parkinsonizmi tanımlamak için bu bulguların kombinasyonu kullanılır [3, 4]. Tablo 2.2’de İPH için çeşitli klinik-patolojik çalışmalarda kullanılan Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Kriterleri yer almaktadır. Ulusal Nörolojik Hastalıklar ve Strok Enstitüsü (NINDS) tarafından desteklenen bir toplu çalışma sonunda da özgün klinik özelliklerin duyarlılık ve özgüllüklerine dair literatür derlemesine dayanılarak İPH tanısı için bir dizi kriter öne sürülmüştür Tablo 2.3’de bu kriterler yer almaktadır [21]. Tremor, rijidite ve fleksiyon postürü ‘pozitif fenomenler’ olarak kabul edilmekte ve ilk olarak ele alınmaktadır. Bradikinezi, postural reflekslerin kaybı ve donma ‘negatif fenomenler’ olarak ele alınmaktadır [3].

En iyi klinik sendrom, istirahat tremoru, rigidite, bradikinezi ile birlikte asimetric hastalık, levodopa ile belirgin iyileşme ve parkinsonizme neden olan diğer tanılarının dışlandığı durumlarda gözlenir [2].

Tablo 2.1 Parkinsonizm Tanı Kriterleri [4].

1- İstirahat Tremoru
2- Bradikinezi
3- Rijidite
4- Postural Refleks Kaybı
5- Fleksiyon postürü
6- Donma (Motor Bloklar)
<i>Kesin:</i> 1 ya da 2. kriterlerden biri dahil bu bulgulardan en az ikisi olmalı
<i>Muhtemel:</i> Sadece 1 veya 2. özellik görülür
<i>Olası:</i> 3 ile 6. arasındaki özelliklerden en az ikisi görülmelidir

Gonera ve arkadaşları (1997) parkinsonluların klasik hastalık belirtilerinin başlangıcından önceki 4–6 yıl içinde, normal kontrol grubunu oluşturan bireylere göre pratisyen ve uzman hekimlere daha sık gittiklerini bildirmişlerdir. Prodromal dönem olarak da nitelenebilecek bu zaman sürecinde PH'ı olanlar normal kontrollere göre daha sık duygudurum bozuklukları, fibromyalji ve omuz ağrısı tanımlamışlardır [4].

PH'nın etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerle birlikte multifaktöriyel etmenlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. [2, 4]. Ekzojen toksinler ve hücrel oksidatif reaksiyonlardan kaynaklanan endojen toksinler üzerinde durulmaktadır [3]. Genç yaşta başlayan iPH'da 4q21.3 kromozomunda bulunan Alfa-sinüklein proteinini oluşturan gendeki mutasyonlar (PARK1) suçlanmaktadır. OD geçiş paterni gösterir [3]. Alfa-sinüklein proteini Lewy cisimciklerinde gösterilmiştir [3, 20]. Ailevi PH'da parkin mutasyonları (PARK2) tanımlanmıştır. Parkin'i kodlayan gen oldukça büyüktür ve çok sayıda parkin mutasyonu saptanmıştır. PARK3'ün gen ürünü bilinmemekle birlikte PARK5'i UCH-L1'in kodladığı tespit edilmiştir. UCH-L1 ubiquitin-proteozom sisteminin normal işlev görmesi ve dolayısıyla protein yıkımı için gereklidir. PARK6 otozomal resesif erken başlangıçlı PH ailelerinde PTEN ile uyarılmış kinaz 1'i (PINK1) kodlar.

Aynı zamanda PARK7'den köken alan DJ-1 yakın dönemde ailevi erken başlangıçlı PH'da tanımlanmıştır. Ancak nadir olarak görülmektedir[4].

Tablo 2.2 Muhtemel Parkinson hastalığı için Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Kriterleri [4, 22].

1. basamak	1. Bradikinezi 2. Aşağıdaki kriterlerden biri A. Rijidite B. 4–6 Hz istirahat tremoru C. Postural refleks kaybı (primer olarak görsel, işitsel, serebellar ya da propioseptif disfonksiyon olmadan)
2. basamak	Diğer Parkinsonizm nedenlerinin dışlanmış olması gerekir
3. basamak	Aşağıdaki destekleyici kriterlerden en az 3 tanesinin olması gerekir 1. Unilateral başlangıç 2. İstirahat tremoru 3. İlerleyici hastalık 4. Daha çok başlangıç tarafını etkileyen kalıcı asimetri 5. L-Dopa tedavisine (% 70- 100) tam yanıt 6. Aşırı L-Dopa alındığında oluşan diskinezinin mevcudiyeti 7. 5 yıl ve daha fazla L-Dopa yanıtı 8. 10 yıl ve daha fazla klinik seyir

PH'nın patolojik bulgularında şunlar gözlenir: Substansiya Nigra (SN) çıplak gözle soluk görülür. Mikroskopik değişiklikler nöronal kayıp, gliosis ve ekstrasellüler pigment varlığıdır. SN, hipotalamus, hipokampus ve gastrointestinal sistemde görülen intrastoplazmik eozinofilik proteinöz inklüzyon cisimcikleri bulunmaktadır [2, 3, 19, 20] ve Lewy cisimcikleri olarak adlandırılmaktadır. Semptomların ortaya çıktığı sırada SN dopaminerjik nöronlarının %60'ını zaten kaybetmiştir ve striatumun dopamin içeriği normalin yaklaşık %80'inden daha azdır [3, 20].

Tablo 2.3 Parkinson Hastalığı tanısı için NINDS kriterleri

A Grubu Özellikler 1. İstirahat tremoru 2. Bradikinezi 3. Rijidite 4. Asimetrik başlangıç
B Grubu Özellikler (Alternatif tanı düşündürülen özellikler) 1. Klinik seyrinde erken dönemde atipik özellikler a. Belirtilerin başlamasından sonraki 3 yıl içinde belirgin postural dengesizlik b. İlk 3 yıl içinde beliren donma fenomeni c. İlk 3 yılda ilaçlardan bağımsız halüsinasyonlar d. Motor belirtilere öncelik eden veya ilk yılda beliren demans 2. Supranükleer bakış paralizisi (yukarı bakış kısıtlılığı dışında) veya dikey sakkadlarda yavaşlama 3. İlaçlardan bağımsız şiddetli, semptomatik disotonomi 4. Parkinsonizme neden olduğu bilinen ya da hastanın belirtileriyle ilişkili olabilecek bir durumun sözkonusu olması (örneğin uygun yerleşimde fokal beyin lezyonu veya son 6 ayda nöroleptik kullanımı)
I. Kesin PH için kriterler A. Muhtemel PH için tüm kriterler karşılanır ve B. Otopside tanı histopatolojik olarak doğrulanır
II. Muhtemel PH için kriterler A grubundaki 4 özellikten 3'ü vardır B grubundaki özelliklerden hiçbiri yoktur (Bu gereksinimi karşılamak için belirtilerin en azından 3 yıldır olması gereklidir)
III. Olası PH için kriterler A grubundaki 4 özellikten 2'si olur, bunlardan biri tremor veya bradikinezi olmalıdır ve Grup B'deki özelliklerden hiçbiri yoktur ya da belirtiler 3 yıldan daha kısa süredir vardır ve Grup B'deki özelliklerden hiçbiri yoktur ve C. L-Dopa veya dopamin agonistine önemli ve kalıcı yanıt sözkonusudur ya da hasta yeterli L-Dopa veya dopamin agonisti kullanmamıştır

2.1.1 Tremor

Karakteristik tremor genellikle elleri tutar ve sıklıkla ilk bulgudur. Vakaların %20-25'inde tremor hafif ya da ılımlıdır. Tremorun birkaç formu vardır. Başparmak ya da parmakları etkileyen, saniyede 4-6 Hz frekansında 'hap yapma tremoru' ya da "para sayma tremoru" en karakteristik olan form olmakla birlikte hastaların yalnızca bir kısmında görülür. Tipik olarak eller hareketsizken ortaya çıkar ve hemen her zaman uzvun en distal kısmında en belirgindir. İstirahat tremoru adını alır [1, 3, 4, 20, 22]. Baş bölgesinde tremor, en sık dudaklar ve çenede belirir [20]. Baş tremoru seyrek [4]. Bazı iPH olan olgular iç tremor adı verilen, kendilerinin hissettiği ancak başkalarının göremediği tremordan yakınırlar [4, 20]. EMG'de agonist ve antagonist kaslarda alterne patlayıcı aktivite gözlenir ve 'alterne tremor' olarak tanımlanır. Tremor şiddeti beklenmedik dalgalanmalar gösterir. Yürüme ve heyecanla artar, ancak tremor frekansı sabit kalır. Vücudun bir yarısı tipik olarak diğerinden önce etkilenir ve klasik tremor hastalık ilerlese de asimmetrik kalır [1]. PH'nın tremor ile ortaya çıkması daha yavaş seyirli hastalık progreyonu ve daha iyi prognoza işaret eder [4].

İstirahat tremorunun iyi bilinen ana özellik olmasına rağmen, çoğu iPH'ı olan olgularda klasik istirahat tremorundan daha belirgin ve daha kısıtlayıcı olan postural tremor (PT) da sözkonusudur [4]. PT'un iki formu, Esansiyel Tremor (ET) ve PH tremoru kollar öne doğru uzatıldığında tremor başlangıcına kadar olan gecikmeyle anlaşılabilir. PH tremorunda postürün başlatılmasından bir kaç saniye (bu süre bir kaç dakikaya kadar uzayabilir) sonra tremor ortaya çıkar. Hareketin başlatılması öncesi tremorun olması, harekete başlayınca geçmesi, postürün kazanılmasını takiben bir süre sonra tekrar tremorun belirmesi nedeniyle 'tekrar beliren tremor' terimi de kullanılmaktadır [4, 20]. Bunun aksine ET'nin neden olduğu PT genellikle kollar horizontal posture getirilir getirilmez ortaya çıkar [4].

2.1.2 Bradikinezi

İPH'nın tremor ile birlikte en özgün klinik belirtisidir [4, 20]. Başlangıçta günlük yaşam aktivitelerinin yavaşlaması, hareketlerin yavaşlaması ve reaksiyon zamanı uzaması olarak ortaya çıkabilir [4, 20]. Tüm vücut yavaşlığı, ince motor hareketlerin bozulmasına ek olarak tükürüğün yutulamamasına bağlı salya akması, monoton ve hipofonik dizartri, yüz ifadesinin kaybı (hipomimi) ve yürüyüşe eşlik eden kol hareketlerinin azalması (asosiye hareket kaybı- otomatik hareket kaybı) eklenebilir [3, 4, 20]. Kişilik değişir, hasta daha yavaş bir biçimde daha bağımlı, korkak, kararsız ve pasif bir hale gelir [3].

Bradifreni düşüncenin yavaşlaması anlamına gelir. Diğer parkinsoniyen belirtiler gibi bradikinezi de, hastanın emosyonel durumuna bağlıdır. Ani bir emosyonel enerji dalgasıyla, hareketsiz bir hasta bir topu yakalayabilir veya daha başka hız gerektiren hareketler yapabilir. Paradoksal kinezi ismi verilen bu ilginç fenomen motor programların sağlam olduğunu fakat hastanın dış uyaranın yardımı olmadan bu programları kullanma ve onlara ulaşmada güçlük çektiğini göstermektedir. Bu nedenle PH'ı olan olguların otomatik veya daha önceden programlanmış hareketleri yapmak için önceki bilgilerini kullanabildiği, fakat hareketi başlatmak ve seçmek için bu bilgiyi kullanamadığı ileri sürülmüştür [4].

2.1.3 Rijidite

Ekstremitelere pasif fleksiyon, ekstansiyon ve rotasyon hareketleri yaptırılarak muayene edilen rijidite pasif hareket menzili boyunca karşılaşılan direncin artması şeklinde ortaya çıkar [3, 4, 20]. Rijidite proksimalde (boyun, omuz, kalça eklemi) veya distalde (el ve ayak bilekleri) gözlenebilir [4, 20]. Zaman zaman rahatsızlık ağrıya neden olabilir.

2.1.4 Fleksiyon Postürü

Fleksiyon postürü hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkar [4, 22]. Baş eğilmiştir, vücut öne doğru bükülür, sırt kifotiktir. Kollar vücudun önünde tutulur ve dirsekler, kalçalar ve dizler fleksiyondadır [3]. Aşırı boyun fleksiyonu, trunkal fleksiyon (kamptokormia) ve skolyoz diğer iskelet anormalliklerini oluşturmaktadır [22]. Kamptokormia torakolomber vertebraların aşırı fleksiyonu ile karakterizedir.

2.1.5 Postural Refleks Kaybı

Hastalığın daha ileri evrelerinde ortaya çıkar [4, 20]. Kalça kırıklarına yol açabilen düşmelerin en sık nedeni donmayla beraber postüral refleks kaybıdır. Kadın cinsiyet, simetrik başlangıç, postural dengesizlik ve otonom yetersizlik PH'da düşme riskini öngören en belirleyici özelliklerdir. Festinasyon, düşmemek için öne doğru yer değiştirmiş olan normal ağırlık merkezini kovalama sırasında gittikçe artan hızda yürümeyi ifade eder. Hasta ayaktayken uygulanan çekme testi hastanın retropulsiyon veya propulsiyon derecesini belirlemek için kullanılır [3, 4, 20, 22].

2.1.6 Donma

PH'da en özürleyici belirtilerden biri motor bloklar adı da verilen donma durumudur [4, 20, 22]. Daha sıklıkla bacakları etkilemesine rağmen, üst ekstremiteleri hatta göz kapaklarını da içerebilir [3, 4]. Donma, ani ve geçici hareket edememe halidir. Tipik olarak yürüme başlatılırken, dönerken veya dar geçitlerde yürürken veya bir hedefe ulaşırken aniden ayağı hareket ettirememeye yol açar. Hastalar kısa bir süre sanki zemine yapıştırılmış gibi ayaklarını hareket ettiremezler [3, 4, 20].

2.1.7 Diğer Motor Bozukluklar

Bazı hastalarda bebeklik döneminde normal olarak görülen ve ileri yaşlarda ise frontal lob inhibitor mekanizmaların yıkılmasına bağlanan ilkel refleksler ortaya çıkar. Normal kişilerde refleks göz kırpma zamanla yorulur, PH'da bu yorulma olmaz. Glabellar refleksin yorulmamasına Meyerson bulgusu adı verilir. Palmomental refleks devam eder [3, 4].

Bulber belirtilerin (dizartri, hipofoni, disfaji ve siyalore), orofasiyal ve laringeal bradikinezi ve rijiditeden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hipokinetik dizartri olarak da ifade edilen PH ile ilişkili konuşma bozukluğunun karakteristik özellikleri şunlardır: düşük hacimli (hipofoni), tekdüze (monoton), ses şiddeti ve perdesi kaybı ile giden konuşmanın emosyonel yönünün kaybı (aprozodi), hatalı telafuz edilen sessiz harfler, duraksamalar, hızlı konuşma eğilimi (takifemi) olarak tanımlanabilir [3, 4].

2.1.8 Otonom İşlev Bozukluğu

Nonmotor semptomlar PH'da bir major özürlülük olarak yaşam kalitesinin azalmasına belirgin katkıda bulunmaktadır [2].

Otonomik semptomlar, konstipasyonu, sık idrar çıkma ve aciliyetini, urgency inkontinansını, impotansı, terleme bozukluğunu ve ortostatik hipotansiyonu kapsar [2-4].

Salya akması PH'nın en utandıran belirtilerinden biridir. Tükürük salgısının azalmasına karşın, yutma güçlüğüne bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Ancak tükürük bezlerinde radyoaktif 6-(18F)-florodopamin tutulumundan yararlanılarak yapılan çalışmalarda denervasyon olmadığı görülmüştür [4].

PH'da ortostatik hipotansiyon genellikle dopaminerjik tedaviye bağlanmaktadır. Fakat son yıllarda septal ve ventriküler myokardda radyoaktif 6-(18F)-florodopamin tutulumunun azalmasıyla gösterilen sempatik denervasyon ile ilişkili refleks sempatik kardiyovasküler uyarımın yetersizliğine bağlı olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır [4].

Terleme bozukluğu, hiperhidroz ve daha az oranda hipohidroz PH'da sıktır [4]. Bu belirtiler hastalığın şiddetiyle korelasyon göstermez ancak en sık 'kapalı' dönem ve 'açık dönem diskinezileri' sırasında görülür [4].

Disfaji, konstipasyon, gecikmiş mide boşalması PH'ın en sık gastrointestinal belirtilerini oluşturur.

Sebore, saç dökülmesi ve bacak ödemi gibi dermatolojik belirtilerin periferik tutulumla ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir.

İdrar inkontinansı sıktır. Özellikle erkek hastalarda ani işeme ihtiyacı gözlenebilir.

2.1.9 Bilişsel ve Nörodavranışsal Bozukluklar

Kognitif ve davranışsal değişiklikler PH'da sıktır. Dikkat ve konsantrasyon azalır, yönetici işlev disfonksiyonu çalışma belleği, planlama ve organizasyon bozukluğu ile birlikte gözlenebilir [2, 4, 20]. Buna karşılık verbal işlevler, düşünme ve mantık yürütmenin nispeten korunduğu bildirilmiştir [4].

Abuli (ileri derecede apati ve insiyatif ile spontanlığın olmaması) yanında akinetik mutizm ve katotoni (hareketsizlik, mutizm) gibi bradifreninin (düşüncenin yavaşlaması) değişik çeşitleri parkinsonizmi olan hastalarda görülebilir [4].

Uyku bozukluğu, tüm PH'ı olanlarda sık görülür ve multifaktöriyeldir. Bozulmuş uyku başlangıcı ve devamlılığı, gece uykusunun parçalanmasına neden olur. Huzursuz bacak sendromu ve periyodik bacak hareketleri sık görülür. REM uykusu davranış bozukluğu görülebilir. Uyku apnesi sıktır. Ayrıca canlı rüyalar ve kabuslar tedavi edilen hastalarda yaygındır. Yorgunluk sık görülen kompleks bir durumdur [2, 6, 23, 24]. Gündüz aşırı uykululuğu PH'ı olan olguların %50'inde görülmektedir [23]

2.1.10 Duyusal Bozukluklar

Parestezi, akatizi, oral ve genital ağrı gibi duyusal belirtiler bu hastalıkta sık gözlenebilmesine rağmen genellikle hastalığa bağlanmaz ve gereksiz tetkiklerin

yapılmasına neden olur [3, 4, 20, 25]. PH'da ilk etkilenen ekstremitelerde devamlı, can sıkıcı ağrı ilk şikayet olabilir. Özellikle genç hastalarda başlangıç şikayeti, yürürken ortaya çıkan ağrılı distonik ayak krampları olabilir. Ayak başparmağının ekstansiyonu veya diğer parmakların kıvrılması krampla birlikte görülebilir [4]. Koku algılaması PH'da çok erken dönemde bozulur [4, 20, 25]. Ağrılı uyaranlara duyarlılığın arttığı bildirilmektedir. Aynı zamanda eklem pozisyon algısı da bozulmaktadır [4]. İPH'da oküler ve görme şikayetleri görülmektedir. Bu şikayetlerden göz kırpma frekansında azalma, göz yüzeyi irritasyonu, gözyaşı tabakasında değişme, görsel halüsinasyonlar, bleferospazm ve konverjans kısıtlılığı sorumlu tutulmaktadır [4].

2.1.11 Preseptomatik Tanı

Klinik belirtilerin ortaya çıkmasından önce PH'nın varlığını saptayacak klinik, motor, fizyolojik ve BOS protein içeriği özellikleri, genetik incelemeler ve nörogörüntüleme teknikleri üzerine çalışmalar devam etmektedir. Gelecekte bulunabilecek koruyucu tedavi araçlarının nörodejeneratif süreci engellemesi veya önleyebilmesi için erken dönemde uygulanmalarının gerekli olacağı düşünülmektedir [4, 6].

PH'ın motor belirtilerinin ortaya çıkmasından önce konstipasyon, koku duyusu kaybı, REM uykusu davranış bozukluğu gibi uyku bozuklukları ve depresyon gibi mood bozuklukları ile kendini gösteren premotor faz bulunmaktadır [6, 24, 26]. Olfaktor bulbusta erken dönemde Lewy cisimcikleri ve alfa-sinüklein agregatları tespit edilmekte olup [23], koku duyusu kaybının ölçüldüğü koku testi PH'ın erken tanısında kullanılabilecek testler olarak düşünülmektedir [6, 13, 24, 27]. Elektrookulografi ile horizontal göz hareketlerinin başlangıç latanslarının ölçümü erken tanıda kullanılabilecek elektrofizyolojik tanı yöntemidir. Aynı zamanda OSS bozukluklarının erken dönemde tespitinde kullanılan ürodinami, SDY, R-R İnterval değişiklikler, kalp hızında değişiklikler, İyot-123 meta-iodobenzyguanidine (MIBG) kullanılarak yapılan kardiyak sintigrafi ile kardiyak sempatik fonksiyon anormallikleri tespiti yapılabilmektedir [13, 24, 26]. Ayırıcı tanı açısından kranyal MRI'da T2A'da putaminal

hipointensite, kranyal sonografide substansiya nigra da hipoekojenite, PH ve diğer parkinsoniyen sendromların ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Bunların arasında SPECT (Tek-Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi ile DaTSCANTM), nöronal dejenerasyonun belirlenmesinde kullanılır. PH'ın erken tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. PET (Pozitron Emisyon tomografisi) de yine erken PH tanısında kullanılmaktadır [13, 27]. PET ile kaudat nükleus, putamen ve prefrontal kortekste azalmış metabolik aktivite gösterir.

2.1.12 Tedavi

PH'daki bir çok motor semptom striatal dopamin eksikliğine bağlı olduğu için, hastalığı tedavi etmekte temel medikal yaklaşım, dopamin yerine koyma tedavisidir. Bu amaçla dopaminerjik ilaçlar yaklaşık 40 yıldan beri kullanılmaktadır [25]. En güçlü ilaç Levodopadır. Tablo 2.4 Dopaminerjik ilaçlar listelenmiştir [4].

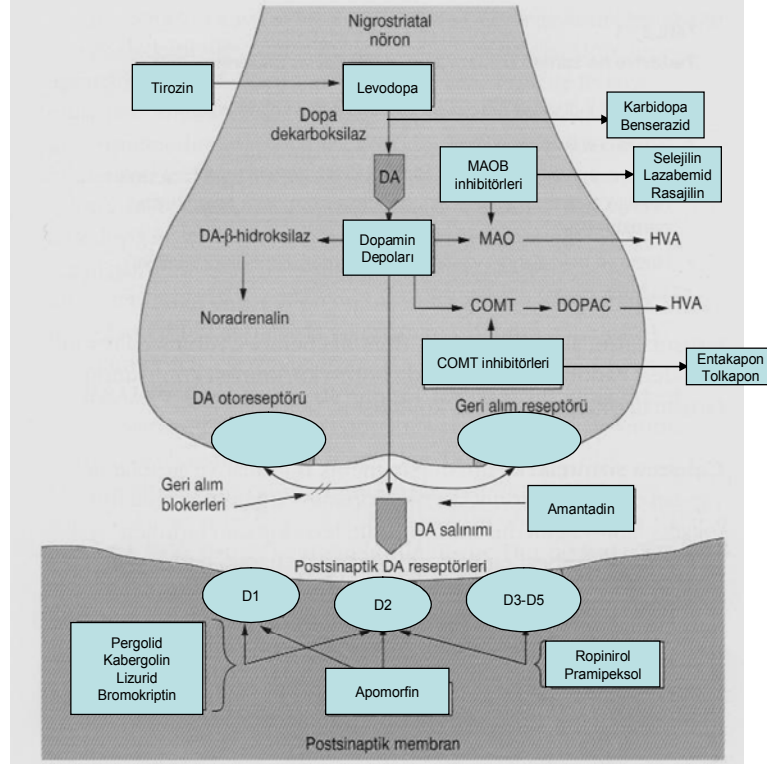
Bir Dopamin prekürsörü olan Levodopa, striatonigral hücrelerin dejenerasyonuna bağlı olarak kaybedilen dopamini yerine koymaktadır. Hastaların yaşam kalitesi ciddi ölçüde artmaktadır. Levodopanin dopamine çevrilmesi beyinde dopa dekarboksilasyonu sonucunda gerçekleşmektedir (şekil 2.1) ve aynı zamanda kan-beyin bariyerinin dışında da gerçekleşerek bulantı ve postural hipotansiyon gibi yan etkilere yol açmaktadır. Karbidopa ve benserazid gibi kan-beyin bariyerini geçmeyen periferik bir dekarboksilaz inhibitörünün eklenmesi vücudun geri kalan kısmında dopa dekarboksilaz enziminin işlevini inhibe etmekte ve yan etkileri azaltmaktadır. Dopaminin yıkımından sorumlu ana enzim olan katekol-O-metil transferazı (KOMT) inhibe eden tolkapon ve entakapon gibi ilaçların geliştirilmesiyle birlikte levodopanin biyoyararlanım düzeyi daha da artmıştır [28].

Tablo 2.4 Dopaminerjik İlaçlar [4]

Dopamin Prekürsörü	Levodopa
Dekarboksilaz İnhibitörü	Karbidopa, Benserazid
Dopamin Agonistleri	Bromokriptin, Pergolid, Pramipeksol, Ropinirol, Apomorfın, Kabergolin, Lizurid, Peribedil, Rotigotin
Katekol-O-Metiltransferaz inhibitörleri	Entakapon, Tolkapon
Dopamin Serbestleştirici	Amantadin
Dopamin Reseptör Blokeri	Domperidon
Tip B MAO İnhibitörü	Selejilin, Lazabemid, Rasajilin, Zydis Selejilin
Tip A&B MAO İnhibitörü	Transilpromin, Fenelzin
Dopamin Sentezletici	Zonisamid

Dopamin agonistleri dopamin reseptörlerini direkt olarak stimüle ederler ve böylelikle dejenere olmuş presinaptik nigrostriatal nöronları bypass ederler [28]. 5 çeşit dopamine reseptörü bulunmaktadır (D1-5). D1, D5 adenilat siklaz ile ilişkili, D2, D3, D4 adenilat siklaz ile ilişkili değil. Motor fonksiyonlardaki iyileşmeler büyük oranda striatum içerisinde yoğunlaşan D1, D2 reseptörlerine bağlanmaktadır. D3 reseptörleri, davranış, duygu-durum ve hislerin düzenlenmesi için önemli olan limbik bölgelerde yerleşimlidir [28].

PH semptomlarını tedavi etmede, nondopaminerjik maddeler özellikle antimuskarinik ilaçlar kullanılmaktadır. Tablo 2.5’da nondopaminerjik ilaçlar listelenmiştir.



Şekil 2.1 Dopamin Metabolizması ve tedavide kullanılan ilaçların etki yerleri

Tablo 2.5 Motor semptomlar için nondopaminerjik ilaçlar [4]

Antimuskarinikler	Triheksifenidil, Benztropin, Etopropazin
Antihistaminikler	Difenhidramin, Orfenadrin
Antiglutaminerjikler	Amantadin, Dekztrometorfan, Riluzol
Kas gevşeticiler	Siklobenzaprin, Diazepam, Baklofen,
Antioksidan vitaminler	Askorbat, Tokoferol
Mitokondrial Geliştiriciler	Koenzim Q 10

PH'ı olan olgularda pek çok nonmotor sorun görülmektedir. Nonmotor semptomların tedavisinde dopaminerjik tedavinin etkisiz olduğu bildirilmektedir [25]. Bu semptomların tedavisinde kullanılan ilaçlar tablo 2.6'da listelenmiştir.

Tablo 2.6 Nonmotor Semptomlar İçin Nondopaminerjik İlaçlar [4]

Davranışsal	
Demans	Donepezil, Rivastigmin, Galantamin
Depresyon	Selektif Serotonin Geri alım inhibitörleri, Trisiklikler, elektrokonvulzif Tedavi
Psikoz	Klozapin, Ketiapin, Olanzapin, Donepezil, Rivastigmin
Stres/Anksiyete	Benzodiazepinler (Diazepam, Lorezapam, Alprazolam)
Apati	Metilfenidat
Yorgunluk	Modafinil
Uyku ilişkili	
Gündüz Uykuluğu	Modafinil
İnsomni	Ketiapin, Zolpidem, Benzodiazepin, Mirtazapin,
REM uyku Davranış Bozukluğu	Klonazepam
Huzursuz Bacak	Opioidler (Propoksifen, oksikodon)
Otonomik	
Ortostazis	Fludrokortizon, Midodrin,
Üriner 'Urgency'	Oksibutin, Tolterodin
İmpotans	Sildenafil
Gastrointestinal	
Konstipasyon	Lifli besinler, Polietilen Glikol
Bulantı	Trimetobenzamid, Domperidon
Siyalore	Propantelin, Periferik Antimuskarinikler, Botulinum toksin enjeksiyonları

Birleşik Parkinson Hastalığını Değerlendirme Ölçeği (UPDRS) PH'nın başlıca motor semptomlarını ölçen en önemli araçlardan biridir ve hastalık seyrinin takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır. PH'nın bazı nonmotor semptomlarını ölçmede yetersizdir [29]. Yıllar süren prelinik dönem ve yavaş bir progresyon hızı hastalık etyopatogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte PH'ni nöroprotektif tedavi stratejileri için ideal bir aday yapar [2, 30].

Hoehn ve Yahr (H&Y) evresi hastalığın hafif tek taraflı semptomlarından, hareketsiz son evresine progresyonunun basamaklarını gösterir [2].

2.2 OTONOM SİNİR SİSTEMİ

Beyin çeşitli iç ve dış uyaranlar alır. Bu uyaranlar entegre edilerek, vücudun istemsiz fonksiyonlarını düzenlemek amacıyla otonom sinir sistemi tarafından bilinçten bağımsız olarak yürütülür [14, 15]. Burada otonomik fonksiyona ait güçlü bir sirkadiyen ritm görülür. OSS'nin iki önemli bölümü sempatik (torakolomber) ve parasempatik (kraniosakral) sistemlerdir [2, 14-17]. Otonomik fonksiyonun sirkadiyen ritmi suprakiazmatik nükleustan kaynağını alır ve hipotalamus ve beyin sapına iletilir [15, 17]. Hipotalamusun rostral kısmının uyarılması ile yoğun bir parasempatik aktivite oluşur. Hipotalamusun kaudal kısmının uyarılması ile sempatik aktivite artar [14]. Retinal ganglion hücrelerinin dendritlerine (koni ya da basillerden ayrı olarak) düşen ışık retinohipotalamik trakt yoluyla taşınır ve bu ritmin teminini sağlar [2, 15].

Otonomik akışa olan diğer anahtar girdiler insular korteks ve amigdaladan kaynaklanır. Kardiovasküler sisteme olan otonomik akışın ana integrasyonu medullada yapılır [2, 15]. Toraks ve boyundaki kan damarlarında yer alan gerilmeye duyarlı mekanoreseptörler kan basıncı ve kan hacmi ile ilgili bilgileri glossofarengeal (karotid arterler etrafında) ve vagus (aorta etrafında) sinirleri aracılığıyla, posterior medulladaki nucleus tractus solitariiye (NTS) iletilirler. NTS'deki eksitatuvar nöronlar, parasempatik akışı düzenleyen vagal dorsal motor nükleusu innerve ederler. İnhibitor nöronlar, sempatik akışın düzenlendiği ventrolateral medullar alanlara projekte olurlar. En önemli bölge rostral ventrolateral medulladır [2, 15].

2.2.1 Sodomotor Regülasyon

OSS'nin homeostasis üzerinde yaygın bir kontrolü vardır. Neredeyse her organ, SSS'den otonom efferentler aracılığıyla düzenleyici bilgiler alır [2, 15].

Terleme fizyolojisi

İnsan vücudunda 2–4 milyon ter bezi vardır. Bunların büyük kısmını ekrin ter bezleri oluşturur. Ayak tabanı, avuç içi, alın, yanak ve koltuk altında yaygın olarak bulunur. Ekrin ter bezlerinin salgısı akışkan ve kokusuzdur. Vücut sıcaklığının düzenlenmesine yardım eder. Apokrin ter bezlerinin salgısı yoğun ve kokuludur. Koltukaltı ve genital bölgede bulunur. Flora bakterileriyle temas sonrası karakteristik koku oluşur. Normal bir kişide nadiren saatte yaklaşık 1 litreden daha fazla ter salgılanır. Sıcak havaya 1 ile 6 hafta maruz kalan kişide terleme gittikçe artarak, saatte maksimum 2-3 litreye kadar yükselir. Bu kadar bol miktardaki terin buharlaşmasıyla vücuttan ısı kaybı hızı, normal bazal ısı oluşumunun 10 katının üstüne çıkar. İlk birkaç günde, bol miktarda ter ile günde 15–30 gram tuz kaybedilirken, 4-6 hafta sonra 3-5 gram/gün'e kadar düşer (Aldosteron etkisi)[31-33]}.

Terlemenin fizyoloji; termoregulator terleme ve emosyonel terleme olarak iki tipi tanımlanmaktadır. İki farklı santral mekanizma ile [31] anterior hipotalamusta preoptik alanın elektriksel olarak ya da ısıtılarak uyarılması terlemeye yol açar. Bu bölgeden başlayan uyarılar otonom sinir sistemi yoluyla medulla spinalise, oradan da deriye iletilir. Ter bezleri sempatik kolinerjik sinir lifleriyle (Asetil kolin) innerve olurlar. Bu bezler, vücudun büyük bölümünde adrenerjik inervasyon bulunmadığı halde kan dolaşımındaki epinefrin ve norepinefrinle de uyarılır. Egzersiz sırasında bu hormonların adrenal medulladan salgılanması önem taşır. Ter bezi hafif uyarıldığında ter kanalındaki sıvı akımı yavaş olur. Bu nedenle sıvı, sodyum ve klorun ter kanalından geri Emilimi artar. Terdeki sodyum ve klor düşük; üre, laktik asit ve potasyum artmış bulunur. Ter bezleri sempatik sinir sistemiyle kuvvetle uyarıldığında, ter kanalında

sodyum ve klor plazmanın yaklaşık yarı konsantrasyonda bulunur. Diğer çözülmüş maddelerin konsantrasyonu orta derecede artar[31, 32].

Otonomik Fonksiyonun Değerlendirilmesinde kullanılan testlerin büyük çoğunluğu yatak başı testlerdir. Periferik sudomotor fonksiyon testleri, nörologlar açısından en sık kullanılanlardır [2, 15].

İlk kez Tarchanoff (1890) tarafından ter bezlerinin sekretuar aktivitesinin potansiyel değişikliğine neden olduğu bildirilmiştir. Terleme ile ilgili testler, sudomotor fonksiyonun otonomik bozukluklarda değerlendirilmesinde sıklıkla yardımcıdır. Yaygın olarak kullanılanlar, TTT, QSART ve SDY'dır [15, 31, 34, 35].

TTT, kalitatif terleme testidir. Renkli bir indikator deriye uygulandıktan sonra vücut ısısında yeterli artış oluşturacak ölçüde çevre ısısı yükseltilerek uygulanır. Terlemeyle birlikte indikatörün rengi değişir. TTT ile postganglionik, preganglionik ve santral lezyonları birbirinden ayırmak mümkün değildir [2, 15, 35].

QSART'ın fizyolojik temeli, postganglionik sempatik sudomotor akson ile iletilen akson refleksinin elde edilmesine dayanır. Asetilkolin (Ach) akson terminalini aktive eder. İmpuls antidromik bir yol izleyerek, bir dallanma noktasına varır. Daha sonra ortodromik bir yol izleyerek sinir terminalinden Ach salgılatır. Ach, nöroglandüler bileşkeyi geçerek, ter yanıtını ortaya çıkarmak üzere ekrin ter bezlerindeki muskarinik reseptörlere (M) bağlanır. Böylece spesifik olarak postganglionik sempatik aksonların fonksiyonel durumunu değerlendirmeye yarar [2, 15, 35].

SDY, postganglionik sempatik nöronlar kadar hipotalamik, beyinsapı ve spinal devrelerin de entegrasyonunu gerektirir [18, 31]. SDY, ter bezlerindeki aktivasyon sonucu deride ortaya çıkan bir yanıttır. 1984'te Shahani ve ark.'ları tarafından klinik nörofizyolojide SDY uygulaması sempatik sudomotor aktivitenin incelenmesinde kullanılan bir teknik olarak tarif edilmiştir. Ekrin ter bezlerinin yoğunluğuna bağlı olarak oldukça kolay elde edilebilen ve otonom sinir sisteminin sempatik divizyonunun incelenmesinde çok yaygın olarak kullanılan bir testtir. Terleme ve ter bezlerinin sekresyonu deride elektrolit değişimlerine yol açar. Bu da deri iletkenliğinde anlık spontan değişimlere neden olur. Eğer deriye bir elektrod çifti yerleştirilir ve bu elektrodlar da bir kayıtlama sistemine bağlanırsa sempatik sinir sistemini aktive eden

tüm uyarılar deride bir iletkenlik değişkenliği şeklinde yazdırılabilir. Bu çeşit deri potansiyellerine galvanik deri yanıtı, sempatik deri yanıtı, elektrodermal aktivite, sempatik deri potansiyeli gibi adlar verilmiştir. Kompleks polisinyaptik bir somato-sempatik reflektir[18, 35]

Afferent inputlar gürültü, ısı değişimi, mental aritmetik, çeşitli elektrik ve fotik uyarılar, manyetik stimulasyon, lazer stimulasyon gibi çok değişken olabilir.

Santral komponenti tam tarif edilmemiş olsa da hipotalamus arka bölümleri, üst beyin sapı retiküler ağı ve omurilik ile koordineli olarak SDY ortaya çıkar. Diğer rolü olabilecek yapılar arasında sensorimotor korteks, limbik korteks, anterior hipotalamus sayılmaktadır. Efferenti postganglionik kolinerjik liflerdir (C sınıfı ince myelinli ya da myelinsiz lifler-paravertebral sempatik ganglionlardan ter bezlerine). Mikronörografi incelemeleri ile bu liflerin yaklaşık iletim hızı 1.3 (1–2)m/sn olarak hesaplanmıştır [36].

SDY potansiyelinin morfolojisi ter bezleriyle, onları çevreleyen epidermal doku arasındaki etkileşimin bir türevidir. SDY en sıklıkla avuç içi ve ayak tabanından kaydedilir. Afferent girdilerin SDY yanıtı oluşturmaya yetmediği periferik nöropati olgularında akustik uyarı, derin nefes uyarıları ile de yanıt kaydedilebilir. Uygulaması kolay fakat yorumlaması güçtür [2, 15].

En sık kullanılan uyarım yöntemi kol veya bacağın mikst sinirlerinin elektriksel olarak uyarılmasıdır. Uyarımın hastanın tahammül edebileceği şiddette olması ve habitüasyonu önlemek için düzensiz aralıklarla verilmesi gerekir. 0.2–0.5 msn süreli 10–30 mA şiddetinde uyarım genellikle yeterli olmakla birlikte [31, 37], bazen daha yüksek uyarım şiddetine çıkmak gerekebilmektedir. Klasik inceleme yerleri olan el ve ayakta, kayıt elektrodu deride kılsız bölgeye ve referans elektrod ise derideki kıllı olan bir bölüme konur. Gümüş klorür disk elektrodlar (EEG elektrodları), elde aktif olarak avuç içine, referans olarak elin sırtına ya da önkol anterior yüzeyine konur. Ayak için ise aktif elektrod ayak tabanının medial kısmına, referans elektrod ayağın dorsal yüzeyine yapıştırılır. Topraklama elektrodları elde bileğe, ayakta ise ayak bileği hizasına sarılır ve aynı anda her iki ekstremiteden kayıt yapılabilir. Analiz zamanı 5 veya 10 sn olmalıdır. Kaydedici sistemin alt frekans limiti 0.1–2 Hz ve üst limit 100–2000 Hz'e

ayarlanmalıdır. Amplifikasyon duruma göre değiştirilir. Bu sistemde özellikle alt frekans limiti çok önemlidir [18, 31, 34].

2.3 PARKİNSON HASTALIĞI VE OTONOM SİNİR SİSTEMİ (Nonmotor Semptomlar)

PH'ı olan olgularda, otonomik bozukluklar, kan basıncı, ürogenital, gastrointestinal sistem ve deri gibi sistemlerde belirtiler ile kendini gösterir [4, 16, 20, 23, 24]. İlk defa 1817'de James Parkinson'un orjinal PH tanımı ile beraber otonom bozukluklar da tanımlanmıştır [26, 38]. Bu semptomlar, yaşam kalitesinde düşüklüğe ve ağır sakatlığa neden olmaktadır [39]. Bu belirtiler, OSS'nin parasempatik kolinerjik, sempatik kolinerjik, sempatik noradrenerjik ve adrenomedullar hormon etkisine bağlıdır [40]. Parasempatik kolinerjik yetersizlik konstipasyon, kuru ağız, sabit nabız hızı, idrar retansiyonu ve erektil disfonksiyon ile kendini gösterir. Sempatik kolinerjik yetersizlik ise, terleme azalması ile sonuçlanır. Sempatik noradrenerjik yetersizlik, ortostatik hipotansiyon ve ortostatik intoleransa neden olur [40].

PH'da otonomik belirtiler hastalığa spesifik değildir [41]. Ancak PH'lı olguların %90'ında OSS fonksiyon bozukluğuna ait belirtiler görülmektedir [25]. PH birincil olarak beyni etkiler ancak otonomik semptomlar, santral ve periferik postganglionik otonomik sinirlerdeki değişikliklere de maledilebilir [25, 37, 41]. Sempatik ganglion nöronları ve parasempatik myenterik ve kardiyak plexuslar tutulabilir [4]. Aynı zamanda hipotalamus ve vagus sinirinin dorsal motor nükleusu gibi santral otonomik nükleuslar, Lewy cisimcik dejenerasyonu gösterir [4, 38]. PH'ı olan olgulardaki otonomik bozukluklar, kolinerjik, monoaminerjik ve serotoninerjik nükleusların dejenerasyonuna ve dopaminerjik tedaviye bağlı olarak ortaya çıkmaktadır [25].

2.3.1 Mesane ve Cinsel Sorunlar

Sık idrara gitme, acil idrar yapma isteği ve noktüri PH'da sık olan şikayetlerdir. Detrusör kas hiperrefleksi mesane kontrolünü etkiler [4, 23, 38, 40, 42]. Normalde

detrusör kası hiperaktivitesinin inhibisyonu bazal ganglia ve substansiya nigra tarafından sağlanır [38]. Sonuç olarak, önlenemeyen premature mesane kasılmaları özellikle gece ve kapalılık dönemlerinde sıkıntı yaratan sık idrara gitme, acil idrara yetişme şikayetlerine sebep olur [4, 42, 43]. Seksüel disfonksiyon ortalama 60 yaş civarında görülür. Vasküler yetersizlik, prostat hiperplazisi, depresyon ve hormonal durum suçlanmaktadır [42]. Erkeklerde erektil disfonksiyon, kadınlarda orgazm sorunları şeklinde kendini gösterir [6, 38, 42, 43].

2.3.2 Kan Basıncı Kontrolü

Lewy cisimcik dejenerasyonu, PH'da otonomik sinir sistemini etkiler. Sempatik ganglion nöronları ve parasempatik myenterik ve kardiyak plexuslar tutulabilir. Aynı zamanda hipotalamus ve vagus sinirinin dorsal motor nükleusu gibi santral otonomik nükleuslar, Lewy cisimcik dejenerasyonu gösterir. Kan basıncı kontrolü, sempatik yetmezlikte bozulmuş vasokonstriksiyona bağlı veya yetersiz intravasküler hacime bağlı olarak bozulabilir [4, 42]. Presenkop ve postural senkop, postural hipotansiyon nedeniyle olabilir. Ortostatik hipotansiyon, postürün neden olduğu halsizlik ve güçsüzlüğe, bulanık görmeye, boyun ve omuz ağrısına neden olabilir [4, 42]. PH'ı olan olgularda semptomatik ortostatik hipotansiyon %20–40 oranında görülmektedir ve tilt testi, tanıda yardımcıdır [25, 38]. Tilt test ile birlikte valsava manevrası ve patolojik 24 saatlik kan basıncı kayıtlaması kardiyovasküler otonomik fonksiyon bozukluğunu göstermede kullanılmaktadır [23].

2.3.3 Gastrointestinal Sorunlar

Gastrointestinal sorunlar, PH'ı olan olgularda ciddi özürüllüğe neden olur. Disfaji başlıca zayıf çiğneme ve orofaringeal kas kontrolüne bağlıdır. Çünkü bu kasların kontrol zayıflığı, çiğnemeyi ve yiyeceğin farenks ve ösefagusa iletilmesinde zorluğa neden olur [4, 6, 23, 42]]. Yumuşak kıvamlı gıdalar daha kolay yenir ve antiparkinsoniyen tedavi yutmayı kolaylaştırır [4].

Parasempatik yetmezlik, PH'ı olan olgularda özefagus ve gastrik hareketlerde yavaşlamaya neden olur. Kabızlık sık görülen bir sorundur. Multifaktöriyel etkenlere bağlıdır. Hareketsizlik, kullanılan ilaçlar, azalmış sıvı ve yiyecek alınması ve kalın bağırsaktan geçiş zamanını uzatan parasempatik tutulum, anal sfinkter disfonksiyonu kabızlığa neden olabilir [4, 43]. Gastrointestinal sisteme ait otonom sinirlerinde Lewy cisimcikleri tespit edilmiştir [6, 38].

2.3.4 Siyalore

Fazla tükürük salgısı, fazla üretimden ziyade tükürük yutulmasında yetersizliğe bağlıdır [4, 39, 42]. Ağızdan tükürük akması, sakız çiğnemekle veya periferik olarak aktif antikolinerjik ilaçlarla azaltılabilir. Parotis bezi içine yapılan Botulinum toksin B enjeksiyonu etkin olabilir [4, 39].

2.3.5. Termoregulator Disfonksiyon

Hipotalamus ve periferik OSS termoregulasyon için önemli ve gerekli nöroanatomik substratlardır[33, 38]. Preoptik/anterior hipotalamusta bulunan dopamin sıcaklığa duyarlı nöronları aktive ederken, soğuğa duyarlı nöronları ise ketlemektedir. Hipotalamik dopamin eksikliği normal termoregulator yanıtları bozmaktadır. Hem Nöroleptik Maling Sendrom (NMS), hem de levodopanin geri çekilmesi sonucu oluşan NMS benzeri sendromların özelliklerinin hipotalamik dopamin reseptörlerinin yetersiz uyarılmasıyla ortaya çıkıyor olması muhtemeldir. PH'nda termoregulator disfonksiyon, sıcak ve soğuk intoleransı, paroksizmal baş ve boyun hiperhidrosizi ve alt ekstremitelerde deri kuruluğu şeklinde kendini gösterebilir [23, 33, 44].

Sıcak ve Soğuk İntoleransı

PH'ı olan olgularda, soğuğa hassasiyet ya da özellikle ekstremitelerde üşüme hissi gibi vasomotor semptomlar sıklıkla bulunmaktadır [45]

Paroksizmal Baş ve Boyun Hiperhidrozisi

Aşırı terleme, iPH'ı olan olgularda sık görülen nonmotor bir şikayet nedenidir. Terleme bozukluğu ya terleme azlığı ya da belirgin terleme fazlalığı şeklinde olmaktadır [46]. Aşırı terleme başlıca baş, boyun ve gövdede olmaktadır [12, 44]. PH'ı olan olgularda terleme bozukluğu, SSS'nin preganglionik ve postganglionik lifleri ile olmak üzere iki tipinin olduğu gösterilmiştir [47].

Sebore ve Seboreik Dermatit

Sebore ve seboreik dermatit yaş bakımından eşleştirilmiş PH'ı olan olgularda normal kontrol deneklerine göre çok daha yaygın gözlenmektedir. Seboreik dermatitin gelişmesinden androjenler, lipofilik *Malassezia* mantarı ve merkezi ve periferik sinir sistemleri gibi değişik faktörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir [33].

PH'ı olan hastalardaki seboreik dermatit, dopamin yetersizliği ile, patofizyolojisi ise termoregulasyon ile ilişkilendirilmektedir [33]. Her ne kadar bu ilişki açıkça gösterilememiş olsa da, birden fazla nöral mekanizmanın bu ilişkide rol oynadığı düşünülmektedir [42].

Genellikle fazla üretimden ziyade fasiyal kaslarda hareketsizlik nedeniyle sebore olur. Yağlı cilt, seboreik dermatit ve kepek gelişmesini sağlar. Blefarit, göz kırpma azlığına bağlı olarak sık gözlenir. Fazla terleme, özellikle aniden ter boşalması olarak isimlendirilen terleme krizleri olabilir [4]. Sebumun aşırı salgılanmasının, OSS'nin parasempatik hiperaktivitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir[38].

2.3.6 Parkinson Hastalığı'nda Otonom Sinir Sistemi Testleri

Termoregulator disfonksiyonun ölçülmesinde kullanılan birtakım testler bulunmaktadır: Vücut ısı ölçümü, SDY, QSART, TTT, Silastic Sweat Imprint Test, Deri Kan Akışı [33].

Değişik hayvan çalışmalarına göre, EDA santral sinir sisteminde iki farklı nöral yapı içinde olduğu bildirilmiştir. Buna göre EDA-1 olarak adlandırılan sistem içinde limbik yapılar ve hipotalamus bulunur. Diğer yapı ve sistem EDA-2 olarak, kontralateral premotor alanı ve bazal ganglionları içine alır. Eğer bazal ganglionlarda lezyon olursa, EDA-2 sistemi de etkilenecektir [18]. Nitekim PH'ı olan olgularda oldukça sık SDY amplitud ufalması veya yitimi görülmüştür. Hatta tek yanda başlayan erken dönemlerde de bir yanda SDY amplitud düşüklüğü bulunmuştur. PH çalışmalarında antikolinerjik ilaçlar kesilerek SDY'larına bakmak gerekir. Çünkü antikolinerjik ilaçlar, ter bezindeki Ach inhibe ederler. Böylece düşük amplitüdü, latans gecikmeli SDY'ları meydana gelebilir. Ancak ilaç etkileri olmaksızın da SDY anormallikleri gösterilebilmiştir. İlginç olarak bazı PH'ı olan olgularda sudomotor işlevler ve SDY normal iken, Vasomotor-sempatik yanıtlar ortadan kaybolabilir. Ya da bunun tersine, SDY yanıtı ortadan kalmış iken, vasomotor yanıtlar normal kalabilir. Bu bakımdan OSS testlerinde tek bir test ile 'Normal' sonuca karar vermeden önce çok dikkatli olunmalıdır [18]. PH genellikle 50 yaş üzerinde ortaya çıkar. Bu nedenle OSS testlerini uygularken yaş faktörüne bağlı değişme ve olasılıkları göz önünde bulundurmak gerekir. PH'ında hastalığın seyri ve ağırlık derecesine bağlı olarak SDY amplitüdüleri ufalır. Antiparkinsoniyen tedavi ile bu durum düzelmez. Hiperventilasyon ile PH da R-R interval değişkenliği de azalır. Bunun barorefleks sensitivitesi değişimleri ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir [18].

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'nun 2007/100–41 sayılı onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, iPH tanısı almış hastalarda, bilateral el ve bilateral alın bölgesinden kaydedilen SDY'larının ilaçsız dönemde ve ilaç tedavisinden sonra gösterdiği değişiklikler ve tutulum tarafına göre etkilenme olup olmadığı araştırmak amaçlanmıştır.

2009 yılı içerisinde Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi Nöroloji AD Kliniğine başvuran, yeni iPH tanısı alan ve daha önce antiparkinsoniyen tedavi almayan veya en az son 2 gündür tedavisine ara veren 23 iPH tanısı almış hasta dahil edilmiştir. Hasta grubunun bulguları ve NINDS'e göre iPH tanı kriterlerini doldurdıkları Tablo 3.1'de gösterilmiştir. 11'i kadın 12'si erkek olmak üzere toplam 23 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların rutin biyokimya ve kranial görüntülemelerinde iPH benzeri bulgulara sebep olabilecek başka bir patoloji saptanmamıştır. Hastalar OSS tutulumu açısından sorgulanmış ve yüzde hiperhidrozis şikayeti olan hastalar belirlenmiştir. Hastaların OSS tutulumu ile ilgili olabilecek şikayetleri ve bulguları Tablo 3.2'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalarda toplam iki kez SDY'ları kaydedilmiştir (minumum 24 saat, maksimum 21 gün, ortalama 9.3 gün). Birinci kayıtlama tedavi öncesinde (Test 1), ikinci kayıtlama tedavi başladıktan sonra (Test 2) yapılmıştır. Test 2'de hastaların tedavilerini almalarından sonra en az bir saat geçmesi beklenmiş, inceleme ardından yapılmıştır. Hastaların SDY'ları iki yanlı frontal ve iki yanlı el bölgesinden kayıtlanmıştır.

Bu hastalara antiparkinsoniyen tedavi olarak L-Dopa (Stalevo 50–100 mg), Madopar 62.5–125), Dopamin agonistleri (Pexola 0.250–0.500–1 mg, Ropinirol 0.25–1–2–5) ve Rasajiline (Azilect 1mg) başlandı. Test 2, hafif semptomları olan ve daha önce tedavi almamış hastalarda şikayetlerinin düzeldiği dönemde, son 2 gündür tedavisini kesmiş hastaların ise tedavilerine uygun şekilde tekrar başlamasından ve semptomlarının gerilemesinden sonraki dönemde yapılmıştır. Ancak ikinci kayıtlama için 23 hastanın 20 tanesine (11'i kadın, 9'u erkek) ulaşılabildiği görülmüştür.

Tablo 3.1 Test 1 ve Test 2 dahil edilen hastaların bulguları ve NINDS'a göre tanıları

Hasta	Tremor	Bradikinezi	Rijidite	Asimetrik Başlangıç	Postural Refleks Kaybı	Fleksiyon Postürü	NINDS*
1	+	+		+	+	+	MiPH
2		+	+	+		+	MiPH
3		+	+	+		+	MiPH
4	+	+	+		+	+	MiPH
5	+	+		+	+		MiPH
6	+	+	+				MiPH
7	+	+	+		+	+	MiPH
8	+	+	+		+	+	MiPH
9		+	+	+	+	+	MiPH
10	+	+	+		+	+	MiPH
11	+	+		+		+	MiPH
12	+	+		+	+	+	MiPH
13	+	+	+				MiPH
14	+	+	+		+	+	MiPH
15	+	+	+		+	+	MiPH
16	+	+	+		+	+	MiPH
17	+	+	+			+	MiPH
18	+	+		+	+	+	MiPH
19	+	+	+		+	+	MiPH
20	+	+	+		+	+	MiPH
21	+	+		+			MiPH
22	+	+	+				MiPH
23	+	+		+	+		MiPH

MiPH: Muhtemel İdiyopatik Parkinson Hastalığı

NINDS: Ulusal Nörolojik Hastalıklar ve Strok Enstitüsü

* Donma, halüsinasyon ve demans hiçbir hastada yoktu.

Tablo 3.2 OSS tutulum bulguları ve şikayetleri

Hasta	Terleme	Ortostatik hipotansiyon	Konstipasyon	İdrar inkontinansı	Cinsel disfonksiyon	Uyku bozukluğu	Ciltte yağlanma	Siyalore
1		+		+				+
2								
3	+				+			
4	+			+			+	+
5	+					+	+	+
6		+	+			+		
7								+
8	+		+					+
9			+	+		+		
10						+	+	
11		+	+	+		+		
12		+	+	+				+
13						+		+
14			+	+		+		
15	+						+	+
16	+	+		+				
17		+	+			+		
18		+	+					
19	+	+		+			+	+
20		+		+		+		+
21		+	+	+				
22		+		+				
23		+	+	+		+		

Kontrol grubu olarak Tıp Fakültesi Nöroloji AD Kliniğine herhangi bir sebeple başvuran hasta ve hasta yakınlarından 15 erkek, 7 kadın toplam 22 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Hasta grubuna benzer olarak kontrol olgularda da bilateral frontal ve bilateral el kayıtları yapılmıştır.

Çalışma için fakültemiz etik kurulundan onay ve çalışmaya katılan her kişiden bilgilendirilmiş imzalı onam alınmıştır. İncelemeler Nicolet Viking IV kanal elektromyografi (EMG) cihazı ile gerçekleştirilmiştir. SDY kayıtları standart Ag-AgCl (10 mm çapında Nihon Kohden, NM-312S) elektrodları ile yapıldı. Kayıtlama yöntemi Yıldız ve ark.'larının çalışmasına benzemektedir [48]. Frekans aralığı 0.2–100 Hz olarak ayarlanmıştır. Kayıt için zaman penceresi 5 sn ve kazanç bölüm başına 500 μ V'tu.

Gün içerisinde 09,00–17,00 saatleri arasında kayıtlar alınmıştır. Kayıtların yapıldığı oda ısısı $24 \pm 1^\circ\text{C}$ idi. İyi havalandırılan ve normal aydınlatılan odada hasta EMG sedyesi üzerinde sırtüstü yatar pozisyonda ve deri ısısı 32°C 'nin üzerinde iken incelemeler yapılmıştır. İncelemeye katılan kişilere gözlerini açık tutmaları, derin solumamaları, öksürmemeleri, konuşmamaları ya da başlarını işlem sırasında oynatmamaları söylenmiştir.

Kayıt yerlerimiz şekil 3.1'de gösterilmiştir. Her olgunun sağ ve sol olmak üzere iki yanlı alın ve el bölgeleri çalışılmıştır. İlk 5–8 kayıtlamada korku-gülme ile spontan yanıtları elde edilmeye çalışılmıştır. Sonra 10 mA den başlayarak, 100 mA'e kadar stimulus artırılarak yanıtlar kayıtlanmıştır.

Elektriksel uyarı, (0.2 ms süreli kare vuru ve 10–100 mA şiddetinde) sağ ayak bileğinden tibial sinir üzerine uygulanmıştır. Uyarı habitüasyonu engellemek için en az 20 sn aralıklarla düzensiz bir şekilde verilmiştir. Yanıt alınamayan olgularda, şiddet seviyesi 10 mA'lık basamaklarla yanıt ortaya çıkana ve güvenilir bir form alana kadar artırılmıştır. 100 mA şiddetinde ardışık 5 uyarı verilen ve her iki tarafta da hiçbir yanıt vermeyen kişiler yanıtı kabul edilmiştir.

Amplitüdü 50 μ V üzerinde ve en az iki ardışık uyarıyla benzer latansları ve morfolojisi olan yanıt var ise SDY'ları "var" kabul edilmiştir. Her elde edilen yanıtta tepe-tepe amplitüd ölçülmüştür. Analizlerde en yüksek amplitüdü olan yanıt değerlendirmeye alınmıştır.



Şekil 3.1 Kayıt yerleri: A) Bilateral alın kayıtlaması; B) El kayıtlaması (aktif elektrod); C) El kayıtlaması (referans elektrod)

Elektriksel uyarı, (0.2 ms süreli kare vuru ve 10–100 mA şiddetinde) sağ ayak bileğinden tibial sinir üzerine uygulanmıştır. Uyarı habitüasyonu engellemek için en az 20 sn aralıklarla düzensiz bir şekilde verilmiştir. Yanıt alınamayan olgularda, şiddet seviyesi 10 mA’lık basamaklarla yanıt ortaya çıkana ve güvenilir bir form alana kadar artırılmıştır. 100 mA şiddetinde ardışık 5 uyarı verilen ve her iki tarafta da hiçbir yanıt vermeyen kişiler yanıtı kabul edilmiştir.

Amplitüdü 50 μ V üzerinde ve en az iki ardışık uyarıyla benzer latansları ve morfolojisi olan yanıt var ise SDY’ları ‘var’ kabul edildi. Her elde edilen yanıtta tepe-

tepe amplitüd ölçülmüştür. Analizlerde en yüksek amplitüdlü olan yanıt değerlendirmeye alınmıştır.

İncelememiz sırasında elektrik stimulusla elde edilen yanıtlara benzer paternde yanıtlar, ani ses uyarılar verildiğinde ve kişiler güldürüldüğünde de gözlemlenmiştir. Bu yanıtlar analizlerde kullanılmamıştır. Hareket artefaktları yanıt morfolojisini etkileyebileceğinden, elektriksel uyarımla elde edilen ancak artefakt içeren yanıtlar değerlendirilmeye alınmamıştır.

İstatistiksel Analiz

Hasta ve kontrol yaşları Mann-Whitney testi ile karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda iki taraftan elde edilen yanıt çiftleri ve birinci ve ikinci inceleme arasındaki farklar Wilcoxon işaretli sıra testi (non parametrik- two related samples test) ile karşılaştırılmıştır. Hasta grubunun birinci ve ikinci incelemelerinden elde edilen değerler kontrol olgulardan elde edilen değerlerle Mann-Whitney test (non parametrik- iki bağımsız örnek testi) ile karşılaştırılmıştır. Latans değerleri istatistiksel analizlerde kullanılmamıştır. İstatistiksel analizlerde, hasta grubunun birinci incelemesinde elde edilen değerler, daha fazla etkilenmiş taraf- daha az etkilenmiş taraf açısından kontrol değerleri ile karşılaştırılmıştır. Değerler ortalama $\pm$ standart deviasyon olarak gösterilmiştir. Korelasyon incelemelerinde Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. Yanıtsızlık ve taraf baskınlığının test edilmesinde ki kare testi kullanılmıştır.

$P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Test 1’de toplam 23 tane muhtemel iPH tanısı almış hasta vardı. Bunların 12’sinde hastalık semptomları sağ, 11’inde sol taraftan başlamıştı. Test 2 bu hastaların sadece 20 tanesine uygulanabildi. Test 2’deki toplam 20 hastanın 11’inde parkinson bulguları sağ tarafta, 9 tanesinde sol tarafta başlamıştı. Hastalık süresi, hastalığın başladığı taraf, HY ve UPDRS skorları tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Hastaların cinsiyet, yaş, tutulan taraf, hastalık süreleri, H&Y, UPDRS skorları

No	Cins	Yaş	Tutulan Taraf	Hastalık süresi (ay)	H&Y	UPDRS
1	K	80	R	24	2,5	31
2	E	66	R	12	2,5	39
3	E	65	L	7	0–1	10
4	K	67	L	48	1,5	34
5	K	74	L	6	1	26
6	K	76	L	12	0–1	14
7	E	64	R	6	1,5	28
8	K	76	L	14	1,5	41
9	K	70	L	108	2,5	41
10	E	73	R	56	2	35
11	K	72	R	8	1	18
12	E	63	R	8	1,5	31
13	E	62	R	48	1	20
14	K	77	R	48	2,5	43
15	E	53	L	56	1,5	27
16	K	62	R	24	1,5	54
17	E	66	R	12	1	15
18	K	76	R	12	2	37
19	E	58	L	30	1,5	47
20	K	59	L	18	1	30
21*	E	55	L	12	1	31
22*	E	65	R	24	1,5	35
23*	E	78	L	48	2	41

H&Y: Hoehn ve Yahr Evresi;

UPDRS: Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirmesi Ölçeği

* Test 2’de incelemeye alınamayan hasta numaralarını göstermektedir.

Kontrol grubu 15 erkek, 7 kadın olmak üzere toplam 22 sağlıklı gönüllüden oluşmaktaydı. Hastaların ortalama yaşları 67.7 ± 7.7 (Test 1, n=23) ve kontrol grubunun ortalama yaşları 66.18 ± 8.1 (n=22) idi. İki grubun yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (*Mann-Whitney Test*, $p > 0.05$).

Test 1’de bütün hastaların iki yanlı el SDY elde edilmiştir. Alın SDY’ları 8 hastada iki yanlı elde edilebilmiş, geri kalan 15 hastanın 5’inde iki yanlı elde edilememiş, 10’unda sağ tarafta yanıtlar varken, sol taraf yanıtları elde edilememiştir.

Test 2’de icelemeye alınan bütün hastaların iki yanlı el SDY’ları elde edilmiştir. Alın SDY’ları 5 hastada iki yanlı elde edilebilmiş, geri kalan 15 hastanın 2’sinde iki yanlı elde edilememiş, 13’ünde sağ tarafta yanıtlar varken, sol taraf yanıtları elde edilememiştir. Kontrol grubundaki 22 sağlıklı gönüllünün hepsinde iki yanlı el yanıtı kayıtlanabilmiştir. Alın SDY’larında 6 kişinin iki yanlı yanıtı kayıtlanabilmiş, 6 kişinin ise iki yanlı yanıtı elde edilememiştir. Kalan 10 kişinin, sağ taraf alın SDY’ları kaydedilebilmişken, sol taraf yanıtları elde edilememiştir. Test 1, Test 2 ve kontrol grubunda el ve alından kayıtlanan yanıt paternleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2 Test 1, Test 2 ve kontrol grubunda el ve alından kayıtlanan SDY paternleri

	Test 1 (n=23)	Test 2 (n=20)	Kontrol (n=22)
<i>El SDY</i>			
Bilateral yanıtlı	23 (% 100)	20 (% 100)	22 (% 100)
Unilateral yanıtı*	0	0	0
Bilateral yanıtsız	0	0	0
<i>Alın SDY</i>			
Bilateral yanıtlı	8 (% 35)	5 (% 25)	6 (% 27)
Unilateral yanıtı*	10 (% 44)	13 (% 65)	10 (% 46)
Bilateral yanıtsız	5 (% 22)	2 (% 10)	6 (% 27)

SDY: Sempatik deri yanıtı

* Bütün unilateral yanıtlılarda sol taraf yanıtsızdır.

Test 1’de bilateral yanıtı alın SDY elde edilen 4 hastadan 2’sinin Test 2 incelemesi yapılamamış, 2 hastanın ise Test 2’de unilateral yanıtı olduğu gözlenmiştir. Test 1’de bilateral alın yanıtsız bir hastanın Test 2’de bilateral yanıtı alınabilmiştir.

El SDY’ları:

Test 1, Test 2 ve kontrol grubundan elde edilen el SDY’larının tanımlayıcı verileri, sağ- sol taraf ve hasta-sağlam taraf karşılaştırmaları Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Test 1’de sağ ve sol el SDY amplitüdüleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (*Wilcoxon işaretli sıra testi*, $n=23$, $p>0.05$). Daha önce ve fazla etkilenmiş el ve diğer el karşılaştırmasında (hasta-sağlam taraf karşılaştırması) istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemiştir (*Wilcoxon işaretli sıra testi*, $n= 23$, $p> 0.05$).

Test 2’de sağ ve sol el SDY amplitüdüleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (*Wilcoxon işaretli sıra testi*, $n=20$, $p>0.05$). Hasta-sağlam el SDY’larının karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemiştir (*Wilcoxon işaretli sıra testi*, $n= 20$, $p> 0.05$).

Kontrol grubunda sağ ve sol el SDY amplitüdüleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (*Wilcoxon işaretli sıra testi*, $n=22$, $p>0.05$).

Test 1 ve Test 2’de elde edilen el SDY amplitüdüleri karşılaştırılmasında, Test 2’de elde edilen yanıtların amplitüdülerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu gözlenmiştir (*Wilcoxon işaretli sıra testi*, $n=40$, $p=0.003$; bakınız Tablo 4.4).

Test 1 ve kontrol grubu el SDY amplitüdülerinin karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (*Mann-Whitney Testi*, $n=90$, $p>0.05$). Sağ tarafı etkilenmiş hastaların el SDY’ları ($n=12$) ile kontrol grubunun sağ el SDY ($n=22$) ve sol tarafı etkilenmiş hastaların el SDY’ları ($n=11$) ile kontrol grubunun sol el SDY ($n=22$) karşılaştırmasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (*Mann-Whitney Testi*, sırasıyla $n=34$ ve $n=33$, her ikisi için de $p>0.05$; Bakınız Tablo 4.5).

Tablo 4.3 Test 1-Test 2-Kontrol grubu El- Alın, Hasta-Sağlam SDY karşılaştırması

	<i>EL</i>				<i>ALIN</i>			
<i>Amplitüd (µV)</i>	<i>Sağ</i>	<i>Sol</i>	<i>Hasta</i>	<i>Sağlam</i>	<i>Sağ</i>	<i>Sol</i>	<i>Hasta</i>	<i>Sağlam</i>
<i>Test 1</i>	n=23	n=23	n=23	n=23	n=18	n=8	n=14	n=12
<i>Ortalama±SD, SE</i>	697.4±493.1 102.8	813.4±593.7 123.8	722±509.9 106.3	793.8±580.3 121	240.4±360.5 72.2	121.1±66.8 23.6	168.2±121.5 32.5	245.1±366.4 105.8
<i>Median</i>	607	596	607	596	166,5	98	148,5	137
<i>Min.-maks.</i>	163-2012	136-1854	163-1854	122-2012	56-1393	67-267	56-517	57-1393
<i>İstatistik (Wilcoxon işaretli sıra testi)</i>	p=0.083		p=0.394		n=23, p=0.000 *n=18, p=0.000 **n= 8, p=0.017		n=23, p=0.862 *n=18, p=0.862 **n= 8, p=0.889	
<i>Test 2</i>	n=20	n=20	n=20	n=20	n=18	n=5	n=13	n=10
<i>Ortalama±SD, SE</i>	464.6±318.1 71.1	590.8±414.5 92.7	517±389 87	538.4±360.2 80.6	244.8±221.4 52.2	79±20.2 9	185.8±204.8 56.8	238.6±216.9 68.6
<i>Median</i>	378	464.5	360	487.5	193	73	111	180.5
<i>Min.-maks.</i>	147-1409	99-1384	147-1384	99-1409	53-818	58-111	53-818	58-768
<i>İstatistik (Wilcoxon işaretli sıra testi)</i>	p=0.161		p=0.641		n=20, p=0.000 *n=18, p=0.000 **n= 5, p=0.043		n=20, p=0.913 *n=18, p=0.913 **n= 5, p=0.225	
<i>Kontrol</i>	n=22	n=22			n=16	n=6		
<i>Ortalama±SD, SE</i>	748.6±636.1 135.6	742.4±637.5 135.9			359.5±459.1 114.8	206.7±209.8 85.7		
<i>Median</i>	523	435			219.5	124		
<i>Min.-maks.</i>	169-2536	140-2301			50-1835	78-629		
<i>İstatistik (Wilcoxon işaretli sıra testi)</i>	p= 0.559				n=22, p=0.000 *n=16, p=0.000 **n= 6, p=0.028			

* İki yanlı yanıtsız hastalar dahil edilmemiştir.

** Sadece iki yanlı yanıt veren hastalar dahil edilmiştir.

Alın SDY'ları:

Test 1, Test 2 ve kontrol grubundan elde edilen alın SDY'larının tanımlayıcı verileri, sağ- sol taraf ve hasta-sağlam taraf karşılaştırmaları Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Test 1'de sadece bilateral yanıtli hastaların verileri karşılaştırıldığında, sağ ve sol alın SDY amplitüdlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu gözlenmiştir (*Wilcoxon işaretli sıra testi*, $n= 8$, $p=0.017$, sol alın SDY amplitüdlere sağa göre daha düşük). Daha önce ve fazla etkilenmiş taraf ve diğer taraf (hasta-sağlam taraf) karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (*Wilcoxon işaretli sıra testi*, bilateral yanıtli hastalar, $n=8$, $p>0.05$). Sol tarafta yanıtların sağ tarafa göre istatistiksel olarak anlamlı bir oranda daha fazla kayıp olduğu gözlenmiştir (*Ki kare testi*, $p=,003$).

Test 2'de sağ ve sol alın SDY amplitüdlere karşılaştırıldığında sol taraf amplitüdlerinin sağ tarafa kıyasla anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (*Wilcoxon işaretli sıra testi*, bilateral yanıtli hastalar, $n= 5$, $p=0.043$; sol alın SDY amplitüdlere sağa göre daha düşük). Hasta-sağlam taraf SDY amplitüdlerinin karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (*Wilcoxon işaretli sıra testi*, bilateral yanıtli hastalar, $n=5$, $p>0.05$).

Kontrol grubunda sağ ve sol alın SDY amplitüdlere karşılaştırıldığında, sol taraf amplitüdlerinin sağ tarafa kıyasla anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (*Wilcoxon işaretli sıra testi*, bilateral yanıtli hastalar, $n= 6$, $p=0.028$, sol alın SDY amplitüdlere sağa göre daha düşük). Sol tarafta yanıtların sağ tarafa göre istatistiksel olarak anlamlı bir oranda daha fazla kayıp olduğu gözlenmiştir (*Ki kare testi*, $p=,003$).

Test 1 ve Test 2'de elde edilen alın SDY'larının karşılaştırmasında, sağ ve sol taraf arasında, hem Test 1, Test 2 ve hem de kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark (sol taraf yanıt amplitüdlere kayıp ya da daha düşük amplitüdlü) saptandığı için sağ ve sol taraf verileri ayrı ayrı karşılaştırılmıştır (bakınız Tablo 4.4).

Test 1'de sağ alın SDY kaydedilebilen bir hastanın ve sol alın SDY kaydedilebilen iki hastanın, Test 2'de bu yanıtları elde edilememiştir. Tersine Test 1'de

sağ alın SDY alınamıyan 4 hastanın ve sol alın SDY elde edilemeyen bir hastanın Test 2’de bu yanıtları kaydedilebilmiştir.

Tablo 4.4 Test 1 ve Test 2’de elde edilen el ve alın SDY’lerinin karşılaştırması

	Test 1 (n=20)	Test 2 (n=20)
El SDY		
	<i>Wilcoxon işaretli sıra testi, p=0.003</i> (n=40, n=40)**	
Alın SDY		
İki testte de cevaplılar	<i>Wilcoxon işaretli sıra testi, p=0.420 (n=18)</i>	
Sağ alın SDY	<i>Wilcoxon işaretli sıra testi, p=0.826 (n=14)</i>	
Sol alın SDY	<i>Wilcoxon işaretli sıra testi, p=0.080 (n=5)</i>	

** Test 2’de elde edilen el SSR amplitüdleri Test 1’e göre anlamlı olarak daha düşüktür.

Test 1 ve Test 2’de elde edilen alın SDY’ları karşılaştırmasında, hem Test 1 hem de Test 2’de incelenecek tarafta yanıt veren hastalar analizlere dahil edilmiştir. Toplam 18 hastada sağ ya da sol alın SDY her iki testte de kaydedilebilmiştir. Alın SDY’ları arasında Test 1 ve Test 2’de istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmamıştır (*Wilcoxon işaretli sıra testi, n=18, p>0.05*). Sadece sağ alın SDY’larının veya sadece sol alın SDY’larının Test 1 ve Test 2’de anlamlı değişip değişmediği analiz edildiğinde her iki taraf için de istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemiştir (*Wilcoxon işaretli sıra testi, sağ alın SDY, n=14, sol alın SDY, n=5, her ikisi için de p>0.05; Bakınız Tablo 4.4*).

Test 1 ve kontrol grubu alın SDY’ları amplitüdlerinin karşılaştırmasında toplam 26 hastada sağ ve/veya sol alından yanıt alınabilmiştir. Bu veriler kontrol grubundan elde edilen 22 sağ ve/veya sol alın SDY’ları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak

anlamli fark saptanmamıştır (*Mann-Whitney test*, $n= 48$, $p>0.05$). Test 1’de kayıtlanan sağ alın SDY amplitüdleri ($n=18$) kontrol grubunun sağ alın SDY verileri ($n=16$) ile karşılaştırıldığında ve sol alın SDY amplitüdleri ($n=8$) kontrol grubunun sol alın SDY ($n=6$) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemiştir (*Mann-Whitney test*, sırasıyla $n=34$ ve $n=14$, her ikisi için de $p>0.05$; Bakınız Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Test 1 ve kontrol grubu el ve alın SDY karşılaştırması

	Test 1 (n=23)	Kontrol (n=22)
El SSR		
Tüm veriler	<i>Mann-Whitney Test</i> , $p=0.725$ ($n=46$, $n=44$)	
Sağı hasta olanların sağ el SSR’ı ile kontrol sağ el SSR	<i>Mann-Whitney Test</i> , $p=0.466$ ($n=12$, $n=22$)	
Solu hasta olanların sol el SSR’ı ile kontrol sol el SSR	<i>Mann-Whitney Test</i> , $p=0.317$ ($n=11$, $n=22$)	
Alın SSR		
Tüm veriler	<i>Mann-Whitney Test</i> , $p=0.878$ ($n=46$, $n=44$)	
	<i>*Mann-Whitney Test</i> , $p=0.321$ ($n=26$, $n=22$)	
Sağ alın SSR	<i>Mann-Whitney Test</i> , $p=0.784$ ($n=23$, $n=22$) <i>*Mann-Whitney Test</i> , $p=0.384$ ($n=18$, $n=16$)	
Sol alın SSR	<i>Mann-Whitney Test</i> , $p=0.825$ ($n=23$, $n=22$) <i>*Mann-Whitney Test</i> , $p=0.181$ ($n=8$, $n=6$)	
Sağı hasta olanların sağ alın SSR’ı ile kontrol sağ alın SSR	<i>Mann-Whitney Test</i> , $p=0.631$ ($n=12$, $n=22$) <i>*Mann-Whitney Test</i> , $p=0.357$ ($n=9$, $n=16$)	
Solu hasta olanların sol alın SSR’ı ile kontrol sol alın SSR	<i>Mann-Whitney Test</i> , $p=0.510$ ($n=11$, $n=22$) <i>*Mann-Whitney Test</i> , $p=0.537$ ($n=5$, $n=6$)	

Elde edilemeyen alın SSR’ları dahil edilmemiştir.

Sağ tarafı daha belirgin etkilenmiş hastaların (toplam 12 hastanın sadece 9'unda sağ alın SDY kayıtlanabilmiştir) Test1'de elde edilen sağ alın SDY amplitüdleri ile kontrol grubunun verileri (22 kontrol olgusunun 16'sında sağ alın SDY alınabilmiştir) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (*Mann-Whitney test*, $n=25$, $p>0.05$; Bakınız Tablo 4.5).

Sol tarafı daha belirgin etkilenmiş hastaların (toplam 11 hastanın sadece 5'inde sol alın SDY kayıtlanabilmiştir) Test1'de elde edilen sol alın SDY amplitüdleri ile kontrol grubunun verileri (22 kontrol olgusunun 6'sında sol alın SDY alınabilmiştir) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (*Mann-Whitney test*, $n=11$, $p>0.05$; Bakınız Tablo 4.5).

Hiperhidrozlu hastalarda el ve alın SDY'ları:

23 kişilik hasta grubunun 7 tanesinde (7/23, % 30) yüz bölgesinde hiperhidroz şikayeti bulunmaktaydı. Bu hastaların 3 tanesi erkek, 4 tanesi kadındı. Bir tanesi hariç diğer 6 hastanın bulguları sol taraf başlangıçlıydı (6/7, % 86). Hiperhidrozlu olgularda sol taraf bulguların daha sık gözlenmesi istatistiksel olarak anlamlıydı (*Fisher'in kesin testi*, $p=,027$).

Alın SDY açısından iki hasta (2/7, % 29) iki yanlı cevapsız, 4 tanesi (4/7, % 57) unilateral cevaplı, bir tanesi (1/7, % 14) de iki yanlı cevaplıydı. Yüz bölgesinde hiperhidroz şikayeti olmayan 16 hastanın 3 tanesi bilateral cevapsız (3/16, % 19), 6 tanesi (6/16, % 38) unilateral cevaplı ve 7 tanesi (7/16, % 44) iki yanlı cevaplıydı. Hiperhidrozu olmayan hasta grubunun 5 tanesi (5/16, % 31) sol taraf başlangıçlı, 11 tanesi (11/16, % 69) sağ taraf başlangıçlıydı. Hiperhidrozu olmayan grupta daha fazla iki yanlı yanıtı hasta tespit edilmekle (% 44 X % 14) birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı seviyede değildir (*Fisher'in kesin testi*, $p=,621$).

Hiperhidrozu olan ve olmayan hastaların Test1'de elde edilen el SDY amplitüdleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (*Mann-Whitney test*, $n=46$, $p>0,05$). Hiperhidrozu olan hastaların ve kontrol grubunun el SDY amplitüdleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır

(*Mann-Whitney test*, $n=58$, $p>0,05$). Hiperhidrozu olmayan hastaların el SDY ve kontrol grubunun el SDY amplitüdleri arasında da anlamlı fark saptanmamıştır (*Mann-Whitney test*, $n=76$, $p>0,05$).

Hiperhidrozu olan ve olmayan hastaların Test1’de elde edilen alın SDY amplitüdleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (*Mann-Whitney test*, $n=26$, $p>0,05$). Hiperhidrozu olan hastaların ve kontrol grubunun alın SDY amplitüdleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (*Mann-Whitney test*, $n=28$, $p>0,05$). Hiperhidrozu olmayan hastaların ve kontrol grubunun alın SDY amplitüdleri arasında da anlamlı fark saptanmamıştır (*Mann-Whitney test*, $n=42$, $p>0,05$).

Tablo 4.6 Hiperhidrozu olan ve olmayan hasta grubunun kendi içinde (Test 1) ve kontrol grubu ile karşılaştırması

	Hiperhidroz (+) (n=7)	Hiperhidroz (-) (n=16)
El SDY	<i>Mann-Whitney test</i> , $n= 46$ (14 ve 32), $p=0,85$	
Alın SDY	<i>Mann-Whitney test</i> , $n= 26$ (6 ve 20), $p=0,744$	
Kontrol Grubu (n=22)		
El SDY	<i>Mann-Whitney test</i> , $n= 58$ (14 ve 44) $p=0,81$	<i>Mann-Whitney test</i> , $n=76$ (32 ve 44) $p=0,75$
Alın SDY	<i>Mann-Whitney test</i> , $n= 28$ (6 ve 22) $p=0,395$	<i>Mann-Whitney test</i> , $n=42$ (20 ve 22) $p=0,420$

Hastalık Süresi ve el/alın SDY’ları

Test 1’de elde edilen el SDY amplitüdlerinin hastalık süresi ile korelasyonuna bakıldığında, anlamlı negatif korelasyon saptanmamıştır (*Spearman korelasyon katsayısı* $-.108$, $p>0.05$).

Test 1’de elde edilen alın SDY amplitüdleri ile hastalık süresi korelasyonu bakıldığında alın yanıt amplitüdlerinin hastalık süresi arttıkça anlamlı olarak yükseldiği bulunmuştur (*Spearman korelasyon katsayısı* $.081$, $p=0.694$).

Hastalığın şiddeti ile el/alın SDY ilişkisi

Test 1’de elde edilen el SDY amplitüdüleri ile H&Y skorları ve UPDRS puanları arasında korelasyon incelendiğinde hastalık ilerledikçe SDY amplitüdülerinin anlamlı olarak düştüğü gözlenmiştir (H&Y skorları açısından Spearman korelasyon katsayısı $-.435^{**}$, $p=0.002$; UPDRS puanları açısından Spearman korelasyon katsayısı $-.352^{*}$, $p=0.016$). Test 1’de elde edilen alın SDY amplitüdüleri ile H&Y skorları ve UPDRS puanları arasında korelasyon incelendiğinde her ikisi için de anlamlı korelasyon saptanmamıştır (H&Y skorları açısından Spearman korelasyon katsayısı 0.179 , $p=0.382$; UPDRS puanları açısından Spearman korelasyon katsayısı $-.060$, $p=0.770$).

8 hastanın H&Y evrelemesine göre 1 ve/veya altında puan aldığı saptanmıştır. Test 1 ve Test 2’de hastalık şiddeti daha yüksek olan hastaların el ve alın SDY’ları açısından tanımlayıcı verileri Tablo 4.7’de gösterilmiştir. Hastalık şiddeti düşük olan bu 8 hasta çıkarılarak Test1’de elde edilen el SDY amplitüdüleri kontrollerle karşılaştırıldığında hasta grubu yanıtları daha düşük amplitüdü olmaları birlikte istatistiksel anlamlılığa erişememiştir (*Mann-Whitney test*, $n=74$, $p=0.084$). Test 1’de elde edilen hasta taraf el SDY ile kontrol el SDY karşılaştırmasında yine istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (*Mann-Whitney test*, $n=59$, $p>0.05$). Test 2’de elde edilen el SDY ile kontrol grubunun el SDY karşılaştırmasında hasta grubunun yanıt amplitüdülerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu gözlenmiştir (*Mann-Whitney test*, $n=70$, $p<0.05$). Test 2 hasta el SDY ile kontrol grubu el SDY karşılaştırmasında yine hasta grubu yanıt amplitüdüleri istatistiksel olarak anlamlı olarak düşüktü (*Mann-Whitney test*, $n=57$, $p<0.05$).

Test1’de elde edilen alın SDY amplitüdüleri kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (*Mann-Whitney test*, $n=41$, $p>0.05$). Test1’de elde edilen hasta taraf alın SDY ile kontrol alın SDY karşılaştırmasında yine istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (*Mann-Whitney test*, $n=33$, $p>0.05$). Test 2’de elde edilen alın SDY ile kontrol grubunun alın SDY karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemiştir (*Mann-Whitney test*, $n=38$, $p>0.05$). Test 2 hasta

alın SDY ile kontrol grubu alın SDY karşılaştırmasında yine istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemiştir (*Mann-Whitney test*, $n=31$, $p>0.05$).

Tablo 4.7 Hoehn ve Yahr evrelemesine göre 1 puanın üstündeki hastaların ve kontrol grubunun el ve alın SDY karşılaştırması

	Test 1 (n=15)		Test 2 (n=13)	
El SDY	Sağ	Sol	Sağ	Sol
<i>Ortalama$\pm$SD, SE</i>	517.6 $\pm$ 435.5, 112.5	619 $\pm$ 498, 128.6	378.9 $\pm$ 210.3, 58.3	514.2 $\pm$ 404.7, 112.3
<i>Median</i>	356	418	307	370
<i>Minimum-maksimum</i>	122-1396	184-1751	147-853	99-1384
<i>Kontrol grubu ile karşılaştırma*</i>	n=74, p=0.084		n=70, p=0.007	
<i>Hasta el-kontrol karşılaştırması*</i>	n=59, p=0.140		n=57, p=0.031	
Alın SDY	Sağ	Sol	Sağ	Sol
<i>Ortalama$\pm$SD, SE</i>	271.2 $\pm$ 357.4, 99.1	117.5 $\pm$ 74.8, 30.6	223.1 $\pm$ 197, 54.7	70.3 $\pm$ 13.1, 7.5
<i>Median</i>	187	98	209	69
<i>Minimum-maksimum</i>	56-1393	67-267	53-818	58-84
<i>Kontrol grubu ile karşılaştırma*</i>	n=41, p=0.374		n=38, p=0.421	
<i>Hasta alın-kontrol karşılaştırması*</i>	n=33, p=0.396		n=31, p=0.716	

* İstatistiksel analizlerde *Mann-Whitney test* uygulanmıştır.

5. TARTIŞMA

İPH'da SDY kullanılarak sudomotor aktivitenin değerlendirildiği bazı çalışmalarda latans uzaması [49], amplitüd düşmesi [7, 47] veya yanıt kaybı [49-51] şeklinde anormallikler bildirilmiştir. Ancak bunun tersine iPH'da SDY'lerinin değişmediğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Bunun ötesinde daha fazla etkilenmiş tarafta sağlam tarafa göre SDY'lerinde anormallikler bulunduğunu [52] ya da hasta-sağlam taraf arasında fark olmadığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Şaşırtıcı olarak iPH, MSA ve kontrol grubu ile yapılan çalışmalarda, literatürdeki iPH'da SDY anormalliği olduğunu bildiren çok sayıdaki çalışmaya karşın, SDY'lerinin iPH'da normal olduğu, belirgin otonom bulgularla giden MSA ile iPH'ın ayırıcı tanısında çok değerli olduğu bildirilmektedir [53, 54]. Bir başka deyişle parkinsonizm ile giden klinik durumların iPH'dan ayırd edilmesinde otonom tutulum bulgularının ve elektrofizyolojik olarak SDY anormalliğinin varlığı iPH'ı dışlatan bulgular olarak ele alınmaktadır.

Bu çalışmada el SDY'ları amplitudleri Test 1, Test 2 ve kontrol grubunda sağ ve sol taraf arasında, aynı zamanda hasta-sağlam taraf arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Vücutta simetrik iki bölgeden (el ve ayak) kaydedilen SDY'lerinin anlamlı farklı olmaması beklenen bir bulgudur ve literatürde çok sayıdaki çalışma ile zaten desteklenmektedir. Yukarıda da belirtildiği gibi, iPH'da motor etkilenimin baskın olduğu tarafta SDY'lerinde anormallik olduğunu ve tersine böyle bir farklılığın olmadığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. PH'da α -sinüklein agregatları şeklindeki inklüzyon cisimlerinin parasempatik ve sempatik pre- ve post-ganglionik nöronlarda da bulunduğu Braak ve ark. larının yaptıkları nöropatolojik çalışmada gösterilmiştir [55]. İPH'da ekstrapiramidal sistem haricinde başka her hangi bir bölgede asimetrik bir tutulum hiçbir nöropatolojik çalışmada tespit edilmemiştir. Tersine patolojik bulgular simetrik olarak bulunmaktadır. Motor bulguların asimetrik olarak başlaması ve hastalık ilerlediği dönemlerde bile göreceli olarak bu asimetrinin devam etmesi iPH tanısı için mutlak gereklidir. Otonom tutulumu düşündüren bulgular açısından bakıldığında bu asimetri beklenen ya da rapor edilmiş bir durum değildir. [56] asimetrik iPH hastalarında terleme dağılımının tamamen simetrik olduğunu rapor

etmişlerdir. Bu tez çalışmasında da hasta-sağlam taraf SDY amplitüdleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Bu çalışmada sadece amplitüdlere değerlendirilmiş ancak latansları istatistiksel analizlerde kullanılmamıştır. SDY'lerinin latanslarının değerlendirilmesinde bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. Özellikle de yanıtlar küçük olduğunda defleksiyonun tam başlama noktasının belirlenmesi güç olmakta, işlemi yapan kişinin yorumu önem kazanmaktadır. Alın SDY'leri için bu durum, bu yanıtlar düşük amplitüdü oldukları için el SDY'lerine göre daha fazla önem kazanmaktadır. Bazı çalışmacılar SDY latanslarının kesinlikle değerlendirilmemesi gerektiğini belirtmektedirler [18].

Test 1 ve Test 2 el SDY amplitüdleri karşılaştırıldığında ilaç tedavisi sonrasında yanıt amplitüdlerinin anlamlı düşük olarak kaydedildiği gözlenmiştir. Bu durumun iki açıklaması olabilir. SDY'lerinin habituasyona uğradığı bilinen bir durumdur. Test 2'deki uyarının Test 1'e göre sürpriz etkisi azalacağı için yanıt amplitüdleri düşmüş olabilir. Alın SDY'lerinin de habituasyona uğradığı daha önce bizim laboratuvarımızda yapılmış başka çalışmalarla gösterilmiştir [48]. Bu durumda Test 2'de alın SDY'lerinde de bir amplitüd düşüklüğünün saptanmış olması beklenir. Oysa alın SDY amplitüdlerinde böyle bir düşme saptanmamıştır. İkinci açıklama kullanılan antiparkinsonien ilaçlara bağlı el SDY'lerinde bir düşme olmasıdır. Antiparkinsonien ve antikolinergik ilaçların SDY ve terleme üzerinde etkisi olmadığı belirtilmektedir[7, 52, 57-59]. Ancak dopaminin beyinsapı otonomik regülasyonunda çok önemli olduğu ve bu merkezlerde dopamin immünreaktif liflerin yoğun olarak bulunduğu bilinmektedir [60]. El ve yüz farklı terleme paternleri gösteriyor veya farklı merkezler tarafından kontrol ediliyor olabilir. Gerçekten de terleme termoregulator ve mental terleme olarak iki farklı paternde gerçekleşmektedir. Bir üçüncü açıklama bizim incelememiz için geçerli değildir. Hastalığın ilerlemesi ve SDY'lerinin amplitüdlerinin düşmesi Test 1 ve Test 2 arasındaki zaman diliminin çok kısa (minumum 24 saat, maksimum 21 gün) olması nedeniyle olasılık dışı olarak düşünülmüştür. Bugüne kadarki bildiriler incelendiğinde iPH'da SDY'lerindeki değişiklikler açısından çelişkili sonuçlar rapor edildiği gözlenmektedir. Bu çalışmaların bazılarında ilaç tedavilerine devam edilerek SDY'leri incelenmiş, bazılarında ise ilaçsız dönemde SDY'leri kaydedilmiştir. Bizim

sonuçlarımız çelişkili raporların bir kısmının bu durumdan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Test 1 ve kontrol grubu el SDY amplitüdlerinin karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmaya alınan hastaların oldukça önemli bir bölümü hastalığı çok hafif olan iPH olgularıdır ($H\&Y < 1$, $n=8$, $8/23$, % 35). Test 1’de elde edilen el SDY amplitüdları ile $H\&Y$ skorları ve UPDRS puanları arasında korelasyon incelendiğinde hastalık ilerledikçe SDY amplitüdlerinin anlamlı olarak düştüğü gözlenmiştir. Bu nedenle hafif şiddette hastalığı olan grup çıkarılarak istatistik tekrarlanmış, bu durumda hasta grubu yanıtları daha düşük amplitüdlü olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa erişememiştir ($p=0.084$). Hasta sayısının azalması ve yine yukarıda belirtildiği gibi Test 1’in tedavisiz dönemde yapılmış olması bu sınırdan anlamsız sonucu açıklayabilir. Test 2 ve kontrol grubu el SDY karşılaştırmasında hafif ve ağır olgular birlikte incelendiğinde yine anlamlı bir sonuç alınamazken, bu hafif 8 olgu çıkarılarak inceleme tekrarlandığında kontrol grubuna göre hasta grubunun anlamlı düşük amplitüdlü sonuçları olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). Bu sonuç hastalık şiddeti arttıkça SDY amplitüdlerinin düşmesi arasındaki anlamlı korelasyon ve tedavi altında inceleme yapıldığında literatürdeki elektrofizyolojik SDY anormallikleri ve iPH’daki patolojik bulgular ile uyumludur.

Alın SDY’ları hakkında bugüne kadar elde ettiğimiz bilgiler sınırlıdır. Yüz yanıtlarının sistematik olarak çalışıldığı çok az çalışma bulunmaktadır ve bunların neredeyse hepsi bizim laboratuvarımızda ve genç olgularla yapılmış çalışmalardır [48]. Yüz yanıtlarının da aynı el yanıtları gibi simetrik olarak kayıtlarıldığında benzer olarak elde edilebildiği gösterilmiştir. El SDY’larından farklı olarak, bu simetri eldeki kadar belirgin değildir. Yüz yanıtları da habituasyona uğramaktadır. Ancak bu habituasyon teknik olarak engellendiğinde progresif amplitüd artışı olarak isimlendirdiğimiz, uyarı sabit kaldığında giderek artan amplitüd değerleri göstermektedir. Test 2’de Test 1’e göre el SDY’larında amplitüd düşüklüğü saptanması ancak alın SDY’de saptanmaması bu nedenle habituasyondan bağımsız bir nedenin sorumlu olduğunu düşündürmüştür, el ve alın SDY’ları arasında bazı özelliklerin -periferik veya santral- farklı olduğunu düşündürmüştür. Alın SDY’larının amplitüdları hastalık süresi arttıkça anlamlı olarak

artmaktadır. iPH'da tarif edilen yüz bölgesindeki hiperhidrozun altında yatan nedenlerden bir tanesi bu durum olabilir.

Hasta-sağlam taraftan bağımsız olarak hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda sol alın SDY'lerinin kaybolduğu tespit edilmiştir. Sol alın yanıtlarının kaybı istatistiksel olarak da anlamlıdır. Kalan yanıtlar analiz edildiğinde bile sol taraf yanıtlarının anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir. Bu ileri yaştaki kimselerde saptanan iPH'dan bağımsız olduğu düşünülen bulgunun nedeni açıklanmayı beklemektedir. İleriki çalışmalarla sol alın SDY'lerinin nasıl ve neden kaybolduğu açıklanmaya çalışılacaktır.

Terleme başlıca mental ve termal terleme olmak üzere iki paternde oluşmaktadır. Mental terleme ellerde ve ayaklarda gerçekleşirken, termal terleme bütün vücutta oluşmaktadır. El SDY'leri daha çok mental sudomotor aktiviteyi ölçerken, alın SDY daha çok termal sudomotor aktiviteyi ölçecektir. PH'da aşırı terleme genellikle yüz, baş ve gövdedir. Schestatsky ve ark.'larının çalışmasında (2006) iPH'lı hastalarda hiperhidrozu olan ve olmayanlarda elden bakılan SDY'lerinin hiperhidrozlu grupta daha az elde edilebilir olduğu, amplitüdlerinin düşük olduğu saptanmıştır [12]. Bu bulgular, elde terleme azalmasının yüz, baş ve gövdedeki hiperhidroza kompensatuar bir mekanizma ile neden olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda hasta grubunda hiperhidroz % 30 oranında saptanmıştır. Bu oran beklenen düzeydedir. Hiperhidrozlu hastalarla, hiperhidrozu olmayanlar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında el ve alın SDY arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu literatür ile uyumsuz bulgunun nedenleri, hasta grubumuzun erken ve geç iPH'lı hastalardan oluşması ve erken dönemli hasta oranının yüksek olması, hasta grubumuzu iki ayrı subgruba ayırdığımızda sayının istatistiksel anlamlılığı gölgeleyecek düzeyde düşük hasta sayısına ulaşmasıyla ilgili olabilir. Örneğin hiperhidrozu olmayan grupta gözle görülür bir şekilde daha fazla iki yanlı yanıtı ya da tersini söylecek olursak hiperhidrozlu grupta daha fazla yanıt kaybı olan- cevapsız ya da unilateral cevaplı- hasta bulunurken bu istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. İncelemenin daha büyük bir hasta popülasyonu ile yinelenmesi bu sorunun aşılmasına yardımcı olacaktır.

Hiperhidroz şikayeti olan hasta grubu incelendiğinde, bu hastaların daha çok sol tarafta baskın motor bulguları olduğu gözlenmiştir. Hiperhidrozlu grupta sol taraf baskınlığı istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu konu ile ilgili bu güne kadar literatürde bir bilgiye rastlanmamıştır. İleriki çalışmalarla sol taraf baskın motor bulgular ve hiperhidroz bağlantısı kolaylıkla aydınlatılabilir. Ancak altta yatan fizyopatolojik nedenler için çok kapsamlı nöropatolojik çalışmalar yapılmalıdır.

El ve yüz SDY'ları arasındaki farklı davranış paternleri aynı zamanda iPH'daki sempatik denervasyonun farklı organlar arasında heterojen dağılım göstermesiyle [61] ve farklı tipteki sempatik liflerin farklı derecelerde tutulmasıyla da [62] açıklanabilir.

Bugüne kadarki bildiriler incelendiğinde iPH'da SDY'larındaki değişiklikler açısından çelişkili sonuçlar rapor edildiği gözlenmektedir. Uyumsuz sonuçlar çalışmaların farklı düzenlenmesinden kaynaklanabileceği gibi, antiparkinsonien tedavilerinin devam etmesi, hastalık sürelerinin ve ağırlığının dikkate alınmaması, otonom tutulumla ilişkili bulguların varlığına göre alt grupların oluşturulmaması da bu uyumsuz sonuçlardan sorumlu olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İPH'da OSS tutulumunu inceleyen çok sayıda nörofizyolojik ve nöropatolojik çalışma bulunmaktadır. Bu tez çalışmasında, unilateral başlangıçlı İPH'da, daha önce ve belirgin olarak tutulan taraf ve sağlam taraf alın ve el SDY'ları hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası kayıtlanmıştır. Yaş olarak uyumlu normal kontrol olgularla İPH olan olguların SDY arasında fark olup olmadığı, SDY'ları üzerinde PH'da kullanılan tedavilerin etkisi araştırılmıştır. Ayrıca motor semptomlarda gözlenen asimetrisinin el ve alın SDY'larında gözlenip gözlenmediği incelenmiştir.

Bu çalışmada el SDY'ları amplitüdlere Test 1, Test 2 ve kontrol grubunda sağ ve sol taraf arasında, aynı zamanda hasta-sağlam taraf arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Test 1 ve Test 2 el SDY amplitüdlere karşılaştırıldığında ilaç tedavisi sonrasında yanıt amplitüdlere anlamlı düşük olarak kaydedildiği gözlenmiştir. Bu durum iki şekilde açıklanabilir. SDY'larının habituasyonu ya da kullanılan antiparkinsonien ilaçlara bağlı el SDY'larında bir düşme olmasıdır.

Test 1 ve kontrol grubu el SDY amplitüdlere karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Test 1'de elde edilen el SDY amplitüdlere ile H&Y skorları ve UPDRS puanları arasında korelasyon incelendiğinde hastalık ilerledikçe SDY amplitüdlere anlamlı olarak düştüğü gözlenmiştir.

Hasta-sağlam taraftan bağımsız olarak hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda sol alın SDY'larının kaybolduğu tespit edilmiştir. Sol alın yanıtlarının kaybı istatistiksel olarak da anlamlıdır. Bu ileri yaştaki kimselerde saptanan İPH'dan bağımsız olduğu düşünülen bulgunun nedeni açıklanmayı beklemektedir. İleriki çalışmalarla sol alın SDY'larının nasıl ve neden kaybolduğu açıklanmaya çalışılacaktır.

Hiperhidrozlu hastalarla, hiperhidrozu olmayanlar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında el ve alın SDY arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. İncelemenin daha büyük bir hasta popülasyonu ile yinelenmesi sonuçlarımızın doğrulanması açısından gereklidir. Hiperhidroz şikayeti olan hastaların daha çok sol tarafta baskın motor bulguları olduğu gözlenmiştir. Hiperhidrozlu grupta sol taraf baskınlığı istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu konu ile ilgili bu güne kadar literatürde bir bilgiye rastlanmamıştır. İleriki çalışmalarla sol taraf baskın motor bulgular

ve hiperhidroz bağlantısının aydınlatılabileceği düşünülmüştür. Ancak altta yatan fizyopatolojik nedenler için çok kapsamlı nöropatolojik çalışmalar yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Ropper AH, Brown RH, Adams and Viktor's Principles of Neurology. 8. Baskı ed.2006:Güneş Kitabevi. 915-925.
2. Jankovic J, Shannon KM, Hareket Bozuklukları, Neurology in Clinical Practice, D.R. Bradley WG, Fenichel GM, Jankovic J, Editor. 2008. çeviren Tan E, Özdamar SE 2087-2101.
3. Fahn S, Przedborski.S., Parkinsonizm, in Merritt's Neurology, Rowland LP, Editor. çev. Baslo B, Gürses C, 2008.15; 828-845.
4. Fahn S, Jankovic J, Principles and Practice of Movement Disorders. çev. Akbostancı MC 2008. veri medikal yay. 70-230.
5. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ, Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. Mov Disord, 2004. 19(11): 1306-12.
6. Tolosa E, Gaig C, Santamaria J, Compta Y, Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. Neurology, 2009. 72(7 Suppl): S12-20.
7. Hirashima F, Yokota T, Hayashi M, Sympathetic skin response in Parkinson's disease. Acta Neurol Scand, 1996. 93(2-3): 127-32.
8. Schestatsky P, Ehlers JA, Rieder CR, Gomes I, Evaluation of sympathetic skin response in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 2006. 12(8): 486-91.
9. Meigal AI, Rissanen S, Tarvainen MP ve ark. Novel parameters of surface EMG in patients with Parkinson's disease and healthy young and old controls. J Electromyogr Kinesiol, 2009. 19(3): e206-13.
10. Kikkawa Y, Asahina M, Suzuki A, Hattori T, Cutaneous sympathetic function and cardiovascular function in patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 2003. 10(2): 101-6.
11. Fusina S, Conte S, Bertolasi L ve ark. Sympathetic skin response asymmetry in early stage idiopathic Parkinson's disease. Clin Neurophysiol, 1999. 110(2): 358-66.
12. Schestatsky P, Valls-Sole J, Ehlers JA, Rieder CR, Gomes I, Hyperhidrosis in Parkinson's disease. Mov Disord, 2006. 21(10): 1744-8.
13. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J ve ark. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2006. 66(7): 968-75.
14. Duus P, Nöroloji Tanıda Lokalizasyon, ed. S.Ö. Oğuz Y, Önal MZ, Palme Yayıncılık 2001. 213-224.

15. Robertson D, Otonom Sinir Sistemi Hastalıkları, in Neurology in Clinical Practice, Darof RB, Bradley WG, Fenichel GM, Jankovic J, Editor. Türker HY, 2008. 2357-2379.
16. Weimer LH, Otonom Bozukluklar, in Current Diagnosis and Treatment in Neurology, Brust JCM, Editor. çeviren Baslo B. 2008. 338-342.
17. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D ve ark. Neuroscience. 4 ed. 2008: Sinauer.
18. Ertekin C, Santral ve Periferik EMG. Bölüm 21 Otonom Sinir Sistemi. 2006, İzmir. 884-909.
19. Jenner P, A Molecular Biology Approach to Parkinson's Disease. IOS pres ed. 2000.
20. Deligtisch AFB, Geyer H, Bressman SB, Hareket Bozuklukları, in Current Diagnosis and Treatment in Neurology, Emre M, Editor. 2008, Güneş Tıp Kitabevi. 199-212.
21. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S, Diagnostic criteria for Parkinson disease. Arch Neurol, 1999. 56(1): 33-9.
22. Jankovic J, Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008. 79(4): 368-76.
23. Ziemssen T, Reichmann H, Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 2007. 13(6): 323-32.
24. Tolosa E, Compta Y, Gaig C, The premotor phase of Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 2007. 13 Suppl: S2-7.
25. Sethi K., Levodopa unresponsive symptoms in Parkinson disease. Mov Disord, 2008. 23 Suppl 3: S521-33.
26. Chaudhuri KR, Naidu Y, Early Parkinson's disease and non-motor issues. J Neurol, 2008. 255 Suppl 5: 33-8.
27. Wolters EC, Francot C, Bergmans P, Preclinical (premotor) Parkinson's disease. J Neurol, 2000. 247 Suppl 2: II103-9.
28. Clough GC, Chaudhuri KR, Sethi DK, Parkinson's Disease. Health Press; Dursun S. 2008. 41-66.
29. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. Mov Disord, 2003. 18(7): 738-50.
30. Poewe W, The natural history of Parkinson's disease. J Neurol, 2006. 253 Suppl 7: VII2-6.
31. Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, Montagna P, Sympathetic skin response: basic mechanisms and clinical applications. Clin Auton Res, 2003. 13(4): 256-70.
32. Ogawa T, Sugeno J, Pulsatile sweating and sympathetic sudomotor activity. Jpn J Physiol, 1993. 43(3): 275-89.

33. LeDoux MS, Thermoregulatory Dysfunction, Pfeiffer RF, Wollner IB, Parkinson's Disease and Nonmotor Dysfunction. Human Pres, 2005: 13; 159-170.
34. Schondorf R, skin potentials: normal and abnormal, in lippincott, Raven: philadelphia.
35. Assessment: Clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 1996. 46(3): 873-80.
36. Estanol B, Corona MV, Elias Y ve ark. Sympathetic co-activation of skin blood vessels and sweat glands. Clin Auton Res, 2004. 14(2): 107-12.
37. Akyüz G, Elektrodyagnoz Otonom Sinir Sistemi Elektrofizyolojisi. 2003. 437-463.
38. Micieli G, Tosi P, Marcheselli S, Cavallini A, Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. Neurol Sci, 2003. 24 Suppl 1: S32-4.
39. Dubow JS, Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. Dis Mon, 2007. 53(5): 265-74.
40. Truong DD, Bhidayasiri R, Wolters E, Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease. J Neurol Sci, 2008. 266(1-2): 216-28.
41. Gurevich T, Korczyn AD, Autonomic Disturbances in Parkinson's Disease, Galvez-Jimenez, N, Scientific Basis for the Treatment of Parkinson's Disease, Taylor & Francis, A.N. Dursun, Editor. 2005; 23: 333-345
42. Factor SA, Welner WJ, Parkinson's Disease Diagnosis and Clinical Management. 2005;11: 95-99.
43. Pahwa R, Lyons KE, Handbook of Parkinson's Disease. fourth edition ed. 2007, 77-85.
44. Turkka JT, Myllyla VV, Sweating dysfunction in Parkinson's disease. Eur Neurol, 1987. 26(1): 1-7.
45. Shindo K, Iida H, Watanabe H, ve ark. Sympathetic sudomotor and vasoconstrictive neural function in patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 2008. 14(7): 548-52.
46. Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, ve ark. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. Mov Disord, 2003. 18(12): 1459-63.
47. Mano Y, Nakamuro T, Takayanagi T, Mayer RF, Sweat function in Parkinson's disease. J Neurol, 1994. 241(10): 573-6.
48. Yildiz SK, Turkoglu SA., Yildiz N, Ozturk A, Tore F, Sympathetic skin responses of the face and neck evoked by electrical stimulation. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical, 2007. 134: 85-91.
49. Taly AB, Muthane UB, Involvement of peripheral nervous system in juvenile Parkinson's disease. Acta Neurol Scand, 1992. 85(4): 272-5.

50. Korczyn AD, Autonomic nervous system disturbances in Parkinson's disease. *Adv Neurol*, 1990. 53: 463-8.
51. Wang SJ, Fuh JL, Shan DE, ve ark. Sympathetic skin response and R-R interval variation in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 1993. 8(2): 151-7.
52. Braune HJ, Korchounov AM, Schipper HI, Schipper, Autonomic dysfunction in Parkinson's disease assessed by sympathetic skin response: a prospective clinical and neurophysiological trial on 50 patients. *Acta Neurol Scand*, 1997. 95(5): 293-7.
53. Bordet R, Benhadjali J, Destee A, ve ark. Sympathetic skin response and R-R interval variability in multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*, 1996. 11(3): 268-72.
54. De Marinis M, Stocchi F, Gregori B, Accornero N, Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function tests in Parkinson's disease and multiple system atrophy with autonomic failure. *Mov Disord*, 2000. 15(6): 1215-20.
55. Braak H, Sastre M, Bohl JR, de Vos RA, Del Tredici K, Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol*, 2007. 113(4): 421-9.
56. Goetz CG, Lütge W, Tanner CM, Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurology*, 1986. 36(1): 73-5.
57. Saito H, Kogure K, [Thermal sudomotor deficits in Parkinson's disease]. *RinshoShinkeigaku* 1989. 29(6): 734-40.
58. Haapaniemi TH, Korpelainen JT, Tolonen U ve ark. Suppressed sympathetic skin response in Parkinson disease. *Clin Auton Res*, 2000. 10(6): 337-42.
59. Matsui TA, Nishikawa S, Saigo K, Kihara M, Takahashi M, Problem in prolonged levodopa administration of Parkinson disease patients--from the standpoint of the autonomic nervous function]. *Rinsho Shinkeigaku*, 1998. 38(4): 295-300.
60. Kitahama K, Nagatsu I, Geffard M, Maeda T, Distribution of dopamine-immunoreactive fibers in the rat brainstem. *J Chem Neuroanat*, 2000. 18(1-2): 1-9.
61. Goldstein DS, Robertson D, Esler M, Straus SE, Eisenhofer G, Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med*, 2002. 137(9): 753-63.
62. Sharabi Y, Imrich R, Holmes C, Pechnik S, Goldstein DS, Generalized and neurotransmitter-selective noradrenergic denervation in Parkinson's disease with orthostatic hypotension. *Mov Disord*, 2008. 23(12): 1725-32.