

**ESANSİYEL HİPERHİDROZLU HASTALARIN
PLAZMA VE ERİTROSİTLERİNDE
ESER ELEMENTLER, KALSİYUM VE MAGNEZYUM DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş.Grv. Dr. Hüsna GÜDER**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Şemsettin KARACA**

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2009

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**ESANSİYEL HİPERHİDROZLU HASTALARIN
PLAZMA VE ERİTROSİTLERİNDE
ESER ELEMENTLER, KALSİYUM VE MAGNEZYUM
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Hüsna GÜDER

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Şemsettin KARACA

AFYONKARAHİSAR 2009

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında büyük emekleri geçen, asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Dermatoloji Anabilim Dalı başkanımız Sayın Doç. Dr. Şemsettin Karaca'ya, Sayın Doç. Dr. Mustafa Kulaç'a ve Sayın Yard. Doç. Dr. Gülsüm Gençdoğan'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Aynı zamanda örneklerin kimyasal analizinde yardımlarını esirgemeyen Afyon Kocatepe Üniversitesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Sayın Doç. Dr. Mustafa Cemek'e ve değerli asistanlarına ve istatistiksel analizde yardımlarını esirgemeyen üniversitemiz Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Yard. Doç. Dr. Reha Demirel'e teşekkür ederim.

Asistanlığım süresi içerisinde birlikte çalıştığım asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresi içerisinde benden desteklerini esirgemeyen ailem ve arkadaşlarıma sonsuz sevgilerimi gönderiyorum...

Dr. Hüsna GÜDER
AFYONKARAHİSAR 2009

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez başlığı : Esansiyel Hiperhidrozlu Hastaların Plazma ve Eritrositlerinde Eser Elementler, Kalsiyum ve Magnezyum Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Tezi hazırlayan : Araş. Gör. Dr. Hüsna GÜDER

Tez Savunma Tarihi : 24.02.2009

Tez Kabul Tarihi : 24.02.2009

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Şemsettin KARACA

İş bu çalışma jürimiz tarafından DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

DOÇ. DR. ŞEMSETTİN KARACA

Üye

DOÇ. DR. SERAP DEMİR

Üye

DOÇ. DR. MUSTAFA KULAÇ

ONAY

DEKAN

İÇİNDEKİLER

	sayfa
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hiperhidroz.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Ekrin ve apokrin ter bezleri.....	3
2.1.2.1. Anatomi.....	3
2.1.2.2. Fizyoloji.....	6
2.1.3. Epidemiyoloji.....	7
2.1.4. Etyoloji ve Patogenez.....	9
2.1.5. Klinik bulgular.....	16
2.1.6. Tanı.....	17
2.1.7. Tedavi.....	20
2.1.7.1. Topikal tedaviler.....	20
2.1.7.2. Antikolinerjik ilaçlar.....	21
2.1.7.3. İyontoforez.....	21
2.1.7.4. Botulinum toksin-A.....	22
2.1.7.5. Etkilenen derinin eksizyonu.....	23
2.1.7.6. Açık cerrahi sempatektomi.....	24
2.1.7.7. Transtorasik endoskopik sempatektomi.....	24
2.1.7.8. Diğer tedaviler.....	25
2.2. Eser elementler, kalsiyum ve magnezyum.....	26
2.2.1. Selenyum.....	28
2.2.2. Çinko.....	29
2.2.3. Bakır.....	29
2.2.4. Demir.....	30
2.2.5. Manganez.....	31
2.2.6. Kalsiyum	31
2.2.7. Magnezyum	32
3. MATERYAL VE METOD.....	34
3.1. Hasta seçimi.....	34

3.2. Plazma ve eritrosit numunelerinin hazırlanması.....	34
3.3. Mineral madde analizleri.....	35
3.4. İstatistiksel analizler.....	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. Klinik bulgular.....	36
4.2. Laboratuvar bulguları.....	37
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇLAR.....	46
7. ÖZET.....	48
8. SUMMARY.....	49
9. KAYNAKLAR.....	50

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Sekonder hiperhidroz nedenleri	19
Tablo 3.1. Spectro Genesis marka ICP-OES' ait jeneratör değerleri	35
Tablo 3.2. Mikrodalga fırını yakma programları	35
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	36
Tablo 4.2. Hastalık başlangıç yaşı ve süresi	36
Tablo 4.3. Sigara ve aile hikayesi.....	37
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubuna ait eritrosit biyoelement düzeyleri ..	37
Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubuna ait plazma biyoelement düzeyleri...	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Ekrin ve apokrin ter bezi anatomisi.....	4
Şekil 2.2. Ter bezi hücreleri.....	5
Şekil 2.3. Ekrin ter sekresyon mekanizmasının modifiye şeması.....	7

KISALTMALAR DİZİNİ

A_M	: Geç mitral akım pik hızı
ATPaz	: Adenozin trifosfataz
CAT	: Katalaz
Ca	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
Cu	: Bakır
E_M	: Erken mitral akım pik hızı
Fe	: Demir
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GR	: Glutasyon redüktaz
ICP-OES	: İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektrometresi
Mg	: Magnezyum
Mn	: Manganez
MDA	: Malondialdehid
NO	: Nitrik oksid
O²	: Oksijen
ROT	: Reaktif oksijen türevleri
Se	: Selenyum
SOD	: Süperoksid dismutaz
TES	: Transtorasik endoskopik sempatektomi
Zn	: Çinko

I. GİRİŞ

Esansiyel hiperhidroz avuç içi, ayak tabanı ve/veya aksiller bölgelerdeki aşırı terleme bozukluğudur. Etiyopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Otonom sinir sistemindeki kompleks disfonksiyonla ilişkili olduğuna inanılmaktadır (1). Esansiyel hiperhidrozlu hastalarda otonomik fonksiyonlar değerlendirildiğinde azalmış parasempatik aktivite ve/veya artmış sempatik aktivite olduğu gösterilmiştir (2).

Esansiyel hiperhidrozlu hastaların ter bezlerinde yapısal defekt olmadığının görülmesi nörohumoral ya da sekretuvar hücre metabolik anormalliklerinin olabileceğini düşündürmüştür (3,4). Ayrıca esansiyel hiperhidrozlu hastalarda aile hikâyesinin %5–50 oranında olduğunun rapor edilmesi genetik faktörlerin de rol oynayabileceğini göstermektedir (5).

Reaktif oksijen türevleri (ROT) santral ve periferik sempatik sinir sistemini direkt olarak aktive edebilmeleri nedeniyle ROT'un esansiyel hiperhidroz etyolojisinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Esansiyel hiperhidrozlu hastalarda süperoksid dismutaz (SOD) aktivitesi ve malondialdehit (MDA) seviyesi anlamlı olarak yüksek, glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (CAT) aktivitesi ise anlamlı olarak kontrol grubundan düşük olarak tespit edilmiştir. Kliniğimizde yapılan bu çalışmanın sonuçları antioksidan kapasitede yetersizlik nedeniyle artmış ROT üretimi sonucu oluşan oksidatif stresin esansiyel hiperhidroz patogenezinde rol oynayabileceğini desteklemektedir (6).

Eser elementler prooksidan ve antioksidan olarak oksidatif strese ve birçok fizyolojik olayda önemli rol oynarlar. Ayrıca Ca ve Mg'nin membran fizyolojisinde önemli rolleri vardır. Esansiyel hiperhidrozlu hastaların plazma ve eritrositlerinde eser element, Ca ve Mg düzeylerindeki muhtemel değişikliğin patogenezde rol oynayabileceği düşüncesiyle plazma ve eritrositlerde bu elementlerin düzeylerinin belirlenmesi

amaçlanmıştır. Literatürde esansiyel hiperhidrozlu hastaların kanlarında eser element, Ca ve Mg düzeylerinin değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmadığından çalışmamız bu konuda yapılan ilk çalışma niteliğindedir.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Hiperhidroz

2.1.1.Tanımı

Esansiyel hiperhidroz aksilla, avuç içi, ayak tabanı ve kraniofasiyal bölgelerdeki bilateral, simetrik aşırı terleme bozukluğudur. Psikososyal morbidite ile ilişkili olan bu durumun toplumdaki prevalansı %2,8 olarak rapor edilmiştir (7). Patofizyolojisi iyi bilinmeyen fokal primer hiperhidrozisin otonom sinir sisteminin kompleks disfonksiyonu ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (2). Hiperhidroz, önemli mesleki, psikolojik ve fiziksel bozukluğa yol açar (1).

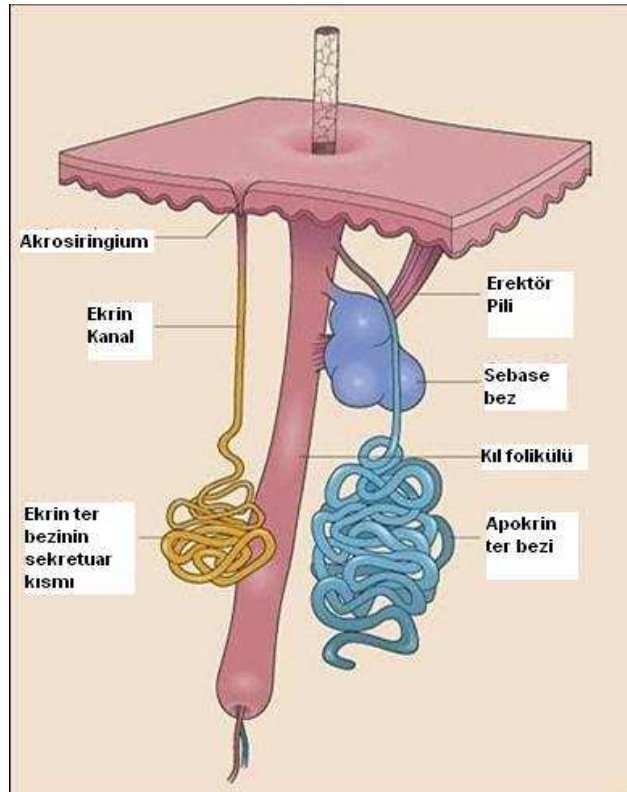
2.1.2. Ekrin ve apokrin ter bezleri

2.1.2.1. Anatomi

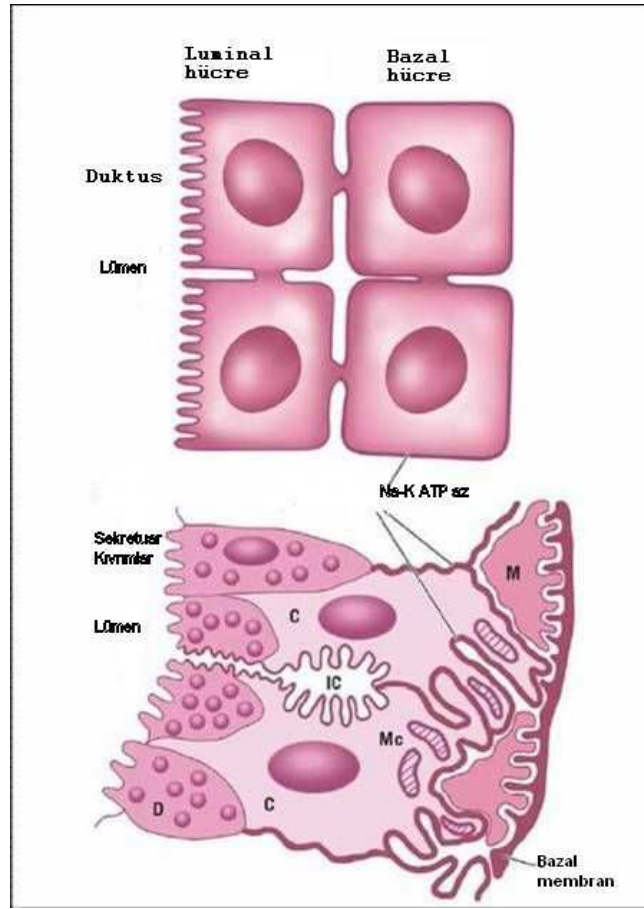
Ekrin ve apokrin olmak üzere 2 tip ter bezi bulunur. Tüm vücutta toplam 2–4 milyon ter bezi bulunur. Ter bezleri dudaklar, tırnak yatakları, meme uçları, prepisyum alt yüzeyi, labia minörler, glans penis ve glans klitoris dışındaki tüm vücutta değişik yoğunluklarda dağılmış olarak bulunurlar. Ayak tabanı ($620 \pm 20/\text{cm}^2$), alın ve aksilla ($360 \pm 60/\text{cm}^2$), avuç içi ve yanaklarda ($300 \pm 80/\text{cm}^2$) çok sayıda bulunurlar. En az gövde ($65 \pm 20/\text{cm}^2$) ve ekstremitelerde ($120 \pm 30/\text{cm}^2$) bulunur. Aynı zamanda ter bezlerinin yalnızca %5'i aktiftir. Ekrin ter bezlerinin önemli termoregülatuar fonksiyonları vardır. Ayrıca emosyonel stimulusa da cevap verirler. Normalde 0.5–1 ml/dk olan sekresyon oranı çevre ısısı çok yükseldiğinde günde 10 litreden fazlaya çıkabilir (8). Termoregülatuar kontrol, serebral kortikal yapılar, anterior hipotalamus ve sempatik sinir sistemi tarafından düzenlenir (1).

Ekrin ter bezleri kıvrımlı sekretuar parça ve düz duktular parçadan oluşan uzun tübüler yapılardır. Ter bezi anatomisi şekil 2.1'de gösterilmiştir (9). Duktus epidermal papilla tabanı ile birleşir ve yuvarlak bir delik ile deri yüzeyine açılır. Bu delikler deri yüzeyinde düzenli noktalar

şeklinde görülür. Sekretuar kısımlar dermis ya da hipodermisin derinlerinde yerleşmiş olan berrak ve koyu hücrelerden oluşmuş, 0.5 mm büyüklüğünde yapılardır. Berrak hücreler terin major kısmı olan su ve elektrolitleri sekrete ederler. Koyu hücreler ise terdeki en baskın protein olan glikoproteinleri sekrete ederler, muhtemel diğer fonksiyonları ise bilinmemektedir (8). Sekretuar hücreler miyoepitelyal hücrelerle çevrelenmiştir ve bu hücrelerin kontraksiyonu ter atılımına yardımcı olur (10). Miyoepitelyal hücreler nitrik oksid sentaz ve kolin asetil transferaz da içerirler ki bu hücrelerin intirinsik düzenleyici özellikleri olduğunu destekler. Erkin ter bezi duktusu ise dış bazal hücre halkası ve iç luminal hücre halkasından oluşur. Şekil 2.2’de gösterilmiştir (11). Duktusun proksimal parçası fonksiyonel olarak distal parçasından daha aktiftir. Çünkü proksimal kısımda Na^+ , K^+ -adenozin trifosfataz (ATPaz) aktivitesi ve mitokondri sayısı daha fazladır (9).



Şekil 2.1. Ekrin ve apokrin ter bezi anatomisi



Şekil 2.2. Ter bezi hücreleri

Vücut ısısının düzenlenmesinde preoptik hipotalamik alan temel rol oynar. Preoptik hipotalamik alanda lokal ısı artışı generalize terleme, vazodilatasyonu stimüle ederken, bu alanda lokal soğuma vazokonstrüksiyon ve titremeye yol açar (9). Siklik adenozin monofosfat (cAMP) terlemede önemli rol oynar. Ter bezlerinin zengin vasküler desteği vardır ve sempatik sinir sisteminin kolinerjik sinir fiberleri ile innerve edilirler (10). Üst ekstremité derisi spinal kordun T2-T8, yüz ve göz kapakları T1-T4, gövde T4-T12 ve alt ekstremité T10-L2 segmentlerinden gelen sinir fiberleri tarafından innerve edilir (8). Asetil kolin ve diğer kolinerjik ajanlar terleme cevabını güçlendirir, ayrıca atropin ve antikolinerjik ajanlar da terlemeyi azaltırlar. Bu bezler ayrıca adrenerjik innervasyonu olmamasına rağmen dolaşımdaki epinefrin ve norepinefrin tarafından da stimüle edilebilirler (10).

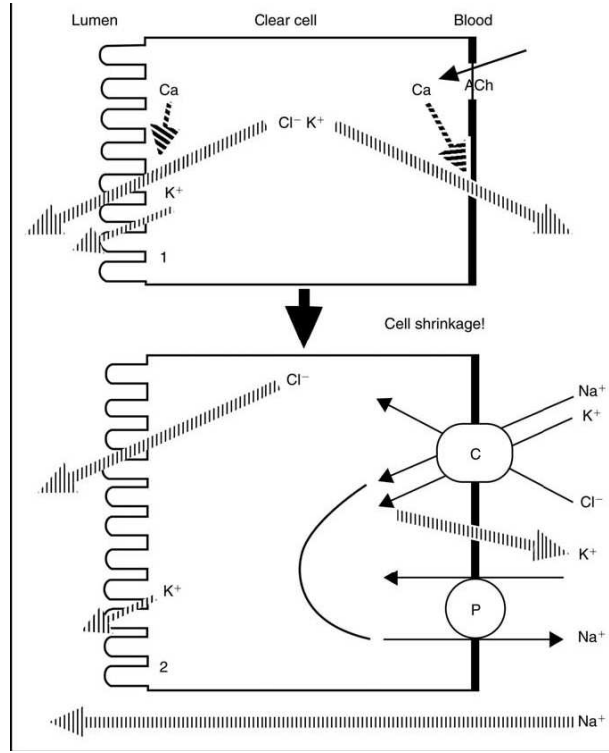
Apokrin ter bezleri aksilla, meme areolası, anogenital bölge ve dış kulak yoluna yerleşmişlerdir. Bu bezler basit kıvrımlı tüplerdir ama ekrin ter bezlerinden yaklaşık 10 kat daha büyüktürler. Derin dermis ve subkutan doku üst tabakalarına yerleşmişlerdir. Pilosebase sistemden köken alan apokrin bezler sebace bezlerin açıldığı yerin süperfisyal kısmında kıl follikülüne açılırlar. Apokrin bezler az miktarda ter yaparlar. Hiperhidrozda rolü yok ya da çok azdır. Sekresyon apokrin bezde dizilmiş bulunan kuboidal hücrelerin parçalanmasıyla oluşur. Sekresyon yağ ve kolesterol içeren sütümsü bir sıvıdır. Bu ürünlerin bakteriyel olarak bozulması karakteristik kötü kokuya yol açar. Ekrin ter bezlerinden farklı olarak apokrin ter bezleri, pubertede fonksiyonuna başlarlar. Apokrin sekresyon seksüel aktivitede ve bromhidrozda önemli rol oynar. Apokrin bezlerin direkt sekretuar innervasyonu yoktur ve epinefrin ile lokal stimülasyon apokrin ter üretimine neden olur (10).

2.1.2.2. Fizyoloji

Sekretuar hücreler plazma benzeri sıvı oluştururlar. Sıvı ter bezi duktusu boyunca hareket ederken Na aktif transport ile reabsorbe edilir (10). Böylece hipotonik bir sıvı olan ter oluşturulur. Ter berrak, hipotonik, kokusuz bir sıvıdır. Temel olarak sodyum ve klor içeren bu sıvı ayrıca potasyum, üre, laktat, aminoasitler, bikarbonat ve kalsiyum da içerir. Proteinler, ter ağırlığının %1'inden azını oluştururlar (8).

Sinir uyarıları sonucunda presinaptik sinir sonlanmalarından salınan asetilkolin (ACh) ekrin ter bezlerindeki berrak hücrelerin bazolateral membranında bulunan postsinaptik kolinerjik reseptörlere bağlanır. Bu reseptörlerin aktivasyonu sitoplazmaya ekstraselüler Ca^{++} geçişini stimüle eder. Artmış intraselüler Ca hücreden KCl çıkışına neden olur. Takiben suyun izosmolariteyi sağlamak için hücre dışına çıkmasıyla hücreler büzülür. K ve Cl azalması hücre içine Na^+ , K^+ ve $2 Cl^-$ transportuna yol açar. Sitoplazmik Na artışı fazla sitoplazmik Na'yı ekstraselüler K ile değiştirmek için Na pompasını stimüle eder. Na-K-2Cl kotransport yoluyla

hücreye Cl^- girişi olur ve apikal membrandaki Cl^- kanalları yoluyla lümene geçer. Bu Cl^- hareketi apikal membranı depolarize eder ve negatif luminal potansiyel oluşturur. Bu negatif luminal potansiyel lümene Na^+ çekilmesini sağlar. Böylece Na^+ ve Cl^- lümene geçer ve izotonik primer sıvıya katılır. Ter bezinin kıvrılmış parçasında elektrolitleri muhafaza etmek için NaCl reabsorbsiyonu olur ve oluşan hipotonik ter deri yüzeyine sekrete edilir. Ekrin ter sekresyon mekanizmasının modifiye şeması şekil 2.3'de gösterilmiştir (8).



Şekil 2.3. Ekrin ter sekresyon mekanizmasının modifiye şeması

2.1.3. Epidemiyoloji

Hiperhidroz sık karşılaşılan bir bozukluktur. Bununla birlikte epidemiyolojik veriler az ve yetersizdir. Çalışmaların çoğunda hiperhidroz sıklığı tahmini olarak verilmiştir. Hiperhidroz prevalansı ile ilgili veriler hiperhidroz tanımlamasına bağlı olarak da farklılıklar göstermektedir.

Amerika birlesik devletleri popülasyonunda yapılan prevalans çalışmasında 150.000 kişi arasında hiperhidroz prevalansı %2,8 olduğu ve sadece %38'inin sağlık kuruluşuna başvurduğu bildirilmiştir. Hiperhidroz sıklığı erkek ve kadınlarda benzer olarak tespit edilmiştir. Hiperhidrozlu kişilerin ortalama yaşı 40, ortalama başlangıç yaşı ise 25 olarak rapor edilmiştir. 12 yaş altı ve 65 yaş üzerinde ise en az sıklıkta tespit edilmiştir. Aksiller bölge hiperhidrozlu hastaların %50,8'inde en sık etkilenen alan olarak rapor edilmiştir (12).

İsrailde yapılan 94.806 adölosanın incelendiği prevalans çalışmasında en sık karşılaşılan dermatolojik bozukluklardan birinin hiperhidroz olduğu ve hiperhidroz insidansının %0.6-1 olduğu bildirilmiştir (13).

Güneydoğu Çinde 15–22 yaş arası 33.000 adölosanda palmoplantar hiperhidroz prevalansı %4.36 ve ciddi palmoplantar hiperhidroz prevalansı ise %0.27 olarak bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada ortalama başlangıç yaşının 12.27 ± 2.12 yaş, aile hikâyesinin %17,9 olduğu ve her iki cinsin eşit etkilendiği tespit edilmiştir (14).

Çinde Fuzhou şehrinde adölosanlarda yapılan prevalans ve epidemiyoloji çalışmasında 13.000 öğrenci incelenmiş. Primer palmar hiperhidroz prevalansının %4.59 olduğu, her iki cinsin eşit etkilendiği ve başlangıç yaşının 6–16 arasında olduğu tespit edilmiştir. Primer palmar hiperhidrozlu hastaların %15,3'ünde aile hikâyesi olduğu öğrenilmiştir (15).

Botulinum toksin A tedavisi yapılan hastaların incelendiği çok merkezli bir çalışmada 508 hasta incelenmiş. Hastaların %62,8'inin kadın olduğu ve %73 tutulum oranıyla en sık tutulan bölgenin aksilla olduğu bildirilmiş. İnsidans çocuk ve genç erişkinlerde daha yüksektir. Her iki cinsi de eşit olarak etkilemesine rağmen kadınlar için bu durum daha kabul edilemez olduğundan tedavi için daha sık başvururlar (10).

Primer hiperhidrozlu 338 hastanın preoperatif olarak incelendiği başka bir çalışmada vakaların %71,5'inin kadın olduğu, %86'sının infantil dönemde başladığı ve %47,9'unda aile hikâyesinin olduğu bildirilmiştir (16).

Son birkaç yılda farklı araştırmacılar hiperhidroz tedavisi uyguladıkları hastalarındaki aile hikâyesini %5–50 oranlarında rapor etmişlerdir (5).

2.1.4. Etiyoloji ve patogeneze

Esansiyel hiperhidroz patofizyolojisi iyi anlaşılamamıştır ama otonom sinir sistemindeki kompleks disfonksiyonla ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca sempatik aşırı aktivitede ile birlikte parasempatik sinir sisteminin de rol oynadığı bilinmektedir (1).

Termal ve/veya yüksek kortikal uyaran otonom sinir sistemini aktive ederek aksilla, yüz, avuç içi, ayak tabanında terlemeye yol açabilir. Stimölasyon paterni kişinin otonom sinir sistemindeki kalıtsal fonksiyon bozukluğuna özđü olarak değiskenlik gösterebilir. Son kanıtlar ise hiperhidrozun ailesel komponenti nedeniyle genetik temeli olabileceğini desteklemektedir (1).

Yapılan alışmalar esansiyel hiperhidrozun nöropsikiatrik bir durum olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte esansiyel hiperhidroz, anksiyete ve stress ile birlikte olabilir ve terlemenin şiddeti de ilişkili anksiyete ve stresi alevlendirebilir. Esansiyel hiperhidrozlu hastaların Cloninger'in mizaç ve karakter envanteri ile değerlendirildiğinde belirgin bir kişilik bozukluğu ya da sosyal fobi ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (17).

Hiperhidroza genetik kalıtımı belirlemek için yapılan bir çalışmada hastaların %65'inde pozitif aile hikâyesi varken kontrol grubunun hiçbirinde pozitif aile hikâyesi tespit edilmemiştir. Genel popülasyondaki 0.01'lik sıklık ve hastalıklı kişinin çocuklarındaki 0.28'lik rekürrens riski bu bozukluğun soyağacında vertikal olarak geçtiğini gösterir. Ayrıca bu geçiş, hastalıklı kişinin ebeveynlerindeki 0.14'lük risk ile de desteklenmektedir (5).

Primer hiperhidrozlu hastaların genetik geçiş yönünden incelendiği başka bir çalışmada ise %62 aile hikâyesi olduğu rapor edilmiştir. Yedi ailede tipik otozomal dominant patern olduğu görülmüştür. İki ya da daha fazla üyenin etkilendiği 6 ailede atlamış kuşak karakteristiği olduğu görülmüştür ki bu azalmış penetrasyonla birlikte otozomal dominant geçiş ya da yüksek allel frekansı olan otozomal resesif geçiş olduğunu desteklemektedir. Bu bulgular primer hiperhidrozun herediter bir bozukluk olduğunu desteklemektedir (18).

Hiperhidrotik ekrin ter bezlerinde yapısal defekt olup olmadığını değerlendirmek için primer hiperhidrozlu hastalar ve kontrol grubundan alınan deri biopsileri ile karşılaştırılmıştır. Işık mikroskobu incelemelerinde etkilenmemiş bezlerle karşılaştırıldığında hiperhidrotik bezlerde aşırı aktivite belirtileri izlenmiştir. Hiperhidrotik bezlerin boyutlarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaklaşık 8 kat artış izlenmiştir. Sekretuar hücreler morfolojik olarak normal ama normalden büyük olarak izlenmiştir. Granüler (koyu) hücrelerde belirgin degranülasyon olduğu izlenirken, berrak hücreler arasındaki kıvrımlarda genellikle dilatasyon olduğu görülmüştür. Elektron mikroskobik incelemede çeşitli yoğunlukta glandüler aktivite izlenmiştir. Lümeninde bazen lipid damlaları içeren artmış hücre debrisleri görülmüştür. Bazal laminada fokal kalınlaşma ve berrak hücreler arasındaki bazal kıvrımlarda belirgin dilatasyon olduğu izlenmiştir. İnterselüler kanalliküller genellikle belirgin dilateyken, berrak hücrelerdeki lipid globülleri belirgin izlenmiştir. Miyoepitelyal hücreler genellikle

kontrakte ve b z  m    görünümdedir. Granüler hücreler nerdeyse sekretuar vezik llerinden yoksun ya da luminal membrana bitifiktir. Granüler hücrelerin sitoplazmalarında lipid globülleri de mevcuttur. Bu sonuçlar hiperhidrotik hastaların aksillalarındaki ekrin ter bezlerinde uzamifstimulasyona ba lı karakteristik değişiklikler olduğunu göstermiştir. Hücreler ya da bağlantılarında açık bir yapısal defekt bulunmaması hiperhidrotik ki ilerdeki ekrin ter bezlerinin morfolojik bir anormalli inin olmadığını tamamen hiperaktif olduğunu göstermektedir (4).

Esansiyel palmar hiperhidrozlu hastalarda intradermal botulinum toksin tedavisi öncesi ve sonrası ter bezi morfolojisi ve periglandüler innervasyonu incelemek için yapılan başka bir çalışmada ise hasta ve kontrol grubu arasında ter bezlerinin kaba morfolojisi benzer olarak izlenmiş olup tübüler ve luminal alanlarda anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu çalışma esansiyel palmar hiperhidrozlu hastalarda ter bezi hipertrofisi olmadığını göstermiştir. Ayrıca palmar hiperhidrozda artmış periglandüler innervasyona ait bir bulgu da izlenmemiştir. Botulinum toksin tedavisi sonrası ise tübüler boyutların değişmediği lümende daralma olduğu görülmüştür (3).

Lin ve Fang tarafından yapılan bir çalışmada hiperhidrozlu hastalarda anormal sempatik deri cevabı olduğu gösterilmiştir (19). Ayrıca hiperhidrozlu hastalarda hiperventilasyon sırasında elektroensefalografide anormal dalga patlamaları ve muhtemel frontal korteks hiperperfüzyonu olduğu gösterilmiştir. El ve ayak tabanında terlemeyi kontrol eden hipotalamusdaki merkezin kortikal uyaranlarla düzenlenebileceği ve bu merkezin diğer hipotalamik ter merkezlerinden farklı olduğu da düşünülmüştür (5).

Palmar hiperhidrozlu hastalarda otonom fonksiyonların değerlendirildiği bir çalışmada sudomotor, baroreseptör ve vazomotor otonomik foksionlar değerlendirilmiş. Hiperhidrotik hastalarda

kolinomimetik ajanlarla indüklenen hipoterminin normal kişiler ve ganglionektomi yapılmış hastalara göre azalmış olduğu tespit edilmiştir. Baroreseptör fonksiyonları valsalva manevrası ya da yüz immersiyonuna cevap olarak gelişen refleks bradikardi ile değerlendirilmiştir. Ve hiperhidrotik hastalarda normal ya da denerve kişilere göre refleks bradikardide anlamlı azalma tespit edilmiştir. Vazomotor fonksiyonlar ise soğuk immersiyon ile değerlendirilmiştir. Hiperhidrotik hastalarda eksternal soğuğa cevap olarak vazokontrüksiyonda anlamlı artış tespit edilmiştir. Bu bulgular palmar hiperhidrozlu hastalarda azalmış parasempatik aktivite ve/veya artmış sempatik aktivite olduğunu desteklemektedir (2).

Deri sempatik sinir aktivitesi sudomotor ve vazokontrüktör komponentleri içerir. Deri sempatik sinir aktivitesi kılıklı ve kılsız deride farklı davranış göstermektedir. Primer palmoplantar hiperhidrozlu hastalarda mental ve termal stimulusa kutanöz sempatik cevabın değerlendirildiği çalışmada ayak tabanı (kılsız deri) için tibial sinir ve ayak dorsali (kılıklı deri) için peroneal sinir deri sempatik sinir aktiviteleri mikronörografi tekniği ile ölçülmüş. Palmoplantar hiperhidrozlu hastalarda dinlenme durumundaki tibial deri sempatik sinir aktivitesinin orta ya da belirgin derecede artmış olduğu bununla birlikte dinlenme durumundaki peroneal deri sempatik sinir aktivitesinin hafif süprese olduğu izlenmiştir. Hiperhidrozlu grupta normohidrozu grup ile karşılaştırıldığında tibial sinirde mental stimulusa bağlı deri sempatik sinir aktivitesinin 3–8 kat artmış olduğu izlenmiştir. Peroneal sinirde ise hiperhidrozlu grup ile normohidrozu grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (20). Bu sonuçlar Ogawa ve Sugeno'nun terleme modeli ile açıklanabilir. Ter bezlerinin dağılımına dayanılarak mental ve termal olmak üzere iki terleme merkezi olduğu tahmin edilmektedir. Mental ter merkezi palmoplantar terlemeyi kontrol ederken, termal ter merkezi kılıklı derideki terlemeyi kontrol etmektedir. Hipotalamustaki termoregülatuar merkez termal ter merkezini hızlandırırken neokorteks ve limbik sistem ise mental terleme merkezini hızlandırır. Termoregülatuar merkezin mental terleme merkezine ve

neokorteksin ise termal ter merkezine süpresif etkileri vardır (21). Hiperhidrozlu hastalarda yükselmiş çevre ısısı tibial deri sempatik sinir aktivitesinde artışa yol açmıştır. Bununla birlikte hiperhidrozlu hastalarda çevre ısısının yükseltilmesi ile peroneal sinir aktivitesinde belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir. Sonuç olarak palmar ve plantar kılsız deride mental ve termal stimulusa bağlı deri sempatik sinir aktivitesindeki aşırı cevap primer palmoplantar hiperhidrozlu hastalardaki aşırı terlemeden sorumlu olabilir (20).

Stellat ve üst torasik gangliondan gelen sempatik sinir fiberleri palmar ekrin ter bezlerinin yanı sıra akciğer, kalp ve üst ekstremitenin kan damarlarını da innerve eder. Esansiyel hiperhidrozlu hastalarda kan basıncı, kalp hızı ve plazma katekolamin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Esansiyel hiperhidrozlu hastalarda sistolik kan basıncının düşük frekans bandında anlamlı olarak yüksek relatif enerjili olduğu izlenmiştir. Kan basıncı, kalp hızı ve plazma katekolamin düzeylerinde ise farklılık izlenmemiştir. Sistolik kan basıncının düşük frekans bandında anlamlı olarak yüksek relatif enerji tespit edilmesi esansiyel hiperhidrozlu hastalarda otonom sinir sistemindeki aşırı aktivitenin yansıması olabilir (22).

Başka bir çalışmada ise esansiyel hiperhidrozlu hastalardaki kalp hızının otonomik düzenlenmesindeki değişiklikler dinlenme, kontrollü solunum ve egzersiz sırasında sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hiperhidrozlu hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kalp hızı değişkenliği parametrelerinde aşırı sempatik aktiviteyi gösteren anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Bununla birlikte kontrollü solunum sırasında hiperhidrozlu hastalarda kalp hızında artma izlenmezken kontrol grubunda izlenmiştir. Bu bulgular esansiyel hiperhidrozda sempatik aşırı aktiviteden ziyade parasempatik sinir sisteminin de tutulduğu kompleks otonom sinir sistemi disfonksiyonu olduğunu desteklemektedir (23).

Esansiyel hiperhidrozlu ve sağlıklı kontrol grubunda kardiyolojik fonksiyonlar geleneksel ve doku doppler görüntüleme metodları ile incelenmiş. Diyastolik dolum anormalliklerini gösteren sağ ve sol ventrikül *Pulsed-Wave Doppler* parametreleri geleneksel doppler ve doku doppler görüntüleme metodu ile belirlenmiştir. İzovolümetrik relaksasyon zamanı, izovolümetrik kontraksiyon zamanı, ejeksiyon zamanı ve miyokardiyal performans indeksi de ölçülmüştür. Sol ventrikül diyastolik dolumunu gösteren erken (E_M) ve geç (A_M) mitral akım pik hızı ve E_M/A_M oranı hiperhidrotik hastalarda kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Sağ ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını gösteren diğer ekokardiyografik indekslerde hiperhidrotik hastalar ve kontrol grubu arasında herhangi bir anlamlı farklılık görülmemiştir. Ayrıca bazı hastalarda EKG anormallikleri tespit edilmiştir. ST depresyonu (2 hiperhidrozlu, 1 kontrol grubu), T dalga inversiyonu (4 hiperhidrozlu, 2 kontrol grubu), inferior derivasyonlarda anormal Q dalgası (1 hiperhidrozlu hasta) tespit edilmiştir. Ek olarak düzeltilmiş QT aralığının süresinin esansiyel hiperhidrozlu hastalarda anlamlı olarak artmış olduğu bulunmuştur. Hiperhidrozlu hastalardaki azalmış mitral akım sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun göstergesidir. Bu da hiperhidrozlu hastalardaki sempatik sinir sistemi hiperaktivitesinin uzun dönemde kardiyak fonksiyonlarda değişikliğe neden olabileceğini gösterebilir (24).

Hiperhidrozlu hastalarda endotele bağımlı vazodilatör fonksiyon sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Akım bağımlı dilatasyon (endotel bağımlı stimulus) dinlenme ve reaktif hiperemi sırasında, endotelyal bağımsız vazodilatasyon sublingual nitrogliserin uygulanması sonrası brakial arter çapı yüksek rezolüsyonlu ultrason kullanılarak ölçülmüştür. Bazal brakial arter çapı ve akım bağımlı dilatasyon her iki grupta da benzer bulunmuştur. Endotel bağımsız vazodilatasyon da her iki grupta anlamlı farklılık göstermemiştir (25).

P dalga süresinin ve dispersiyonunun otonomik tonus ile etkilenebileceği ve artmış sempatik aktivitenin P dalga dispersiyonunu arttırabileceği rapor edilmektedir. Yapılan transtorasik ekokardiografik değerlendirmede klinik olarak anlamlı herhangi bir anormallik tespit edilmemiştir. P dalga süresi ve dispersiyonu hiperhidrotik ve kontrol bireylerinde benzer bulunmuştur. Bu bulgular hiperhidrotik bireylerde P dalga süresi ve dispersiyonunun kontrol bireylerine kıyasla artmamış olduğunu ve atriyal ileti anomalilerine yatkın olmadıklarını göstermiştir (26).

Bir serbest radikal olan nitrik oksid (NO); ısı, UV ışınları, enfeksiyon, tümörosidal aktivite ve patolojik durumlar gibi eksternal uyarana deri cevabının düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Ayrıca NO vazodilatasyonun ve sinir sisteminde nörotransmisyonun düzenlenmesinde major mesenger molekül olarak rol oynar. İmmünohistokimyasal teknikler kullanılarak ekrin ter bezi berrak hücrelerde endotelial nitrik oksid sentetaz ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Esansiyel hiperhidrozlu hastalarda plazma NO seviyelerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgular artmış plazma NO seviyelerinin esansiyel hiperhidroz patofizyolojisinde rol oynayabileceğini desteklemektedir (27).

Esansiyel hiperhidrozlu hastalarda oksidan/antioksidan durumun değerlendirildiği bir çalışmada; esansiyel hiperhidrozlu hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda eritrosit SOD, GSH-Px ve CAT aktiviteleri ve MDA seviyeleri ölçülmüştür. Hasta grubunda eritrosit SOD aktivitesi ve MDA seviyeleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek ve eritrosit CAT ve GSH-Px aktiviteleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu veriler yetersiz antioksidan kapasite ile ROT'da artış sonucunda gelişen oksidatif hasarın esansiyel hiperhidroz patogenezinde rol alabileceğini desteklemektedir (6).

Aquaporinler membran su kanal proteinleri ailesidir (28). Hücre ve organizmanın su homeostazının düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Plazma membranından su ve küçük moleküllerin giriş ve çıkışını düzenlerler (29). Ratlarda yapılan çalışmada aquaporin-5 RNA ve protein ekspresyonunun ilk terleme cevabından önce başladığı gösterilmiştir. Denerve edilerek sekretuar fonksiyonunu kaybeden bezlerde ise aquaporin-5 miktarının arttığı tespit edilmiş. Bu bulgular aquaporin-5 proteininin ter sekresyonu için gerekli olduğunu ve sempatik innervasyondan bağımsız olduğunu desteklemektedir (30). Pilocarpin ile indüklenen terleme cevabının aquaporin-5 bulunmayan farelerde, aquaporin-5 bulunan farelerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmış olduğu gösterilmiştir. Ter bezi plazma membranlarında aquaporin-5 bulunumunun ter sekresyonu için esansiyel olduğu iddia edilmiştir. Aquaporin-5 inhibisyonu aşırı terlemede yeni tedavi hedeflerinden biri olabilir (31).

Torakosempatektomi operasyonları, sempatik sinir sistemi tutulumunun yanısıra direkt sinir uyarısı olmaksızın anormal glandüler hiperaktivitenin de sorumlu olabileceğini düşündürmüştür. Büyük ihtimalle ana neden fizyolojiktir. Özetle aşağıdaki 4 noktadan biri ya da hepsi neden olabilir. (i) aşırı eksojen nörohumoral sekretuar madde seviyeleri; (ii) membran reseptör sayısı ya da sensitivitesi artmış anormal sekretuar hücreler; (iii) değişmiş iyonik membran geçirgenliği ve bundan dolayı artmış su ve tuz hareketi; (iv) sekretuar hücrelerde defektif ikincil ulak sistem (4).

2.1.5. Klinik bulgular

Primer fokal hiperhidroz aksilla, avuç içi, ayak tabanı yada kraniyofasiyal bölgelerden en az birinde aşırı, bilateral, rölatif olarak simetrik, görünür aşırı terleme ile seyreder (1). Klinik incelemeler aşırı terlemenin sıklıkla çocukluk çağında başladığını, sıklık ve şiddetinin yaş ilerledikçe azaldığını göstermişlerdir. Semptom yoğunluğu genellikle 40

yaş civarında azalır. Bunun sebebi bilinmemektedir (14). Aşırı terleme miktarı orta derece nemlilik şeklinde seyredebileceği gibi damlar şeklinde de olabilir. Hiperhidrozlu hastalar tokalaşmaktan kaçınırlar, bu durum sosyal sınırlanma ve kendine güven azlığına yol açar. Giysiler, çalışma kâğıtları ve ayakkabılarda leke ve hasar oluşturabilir. İş, sosyal ve fiziksel aktivitelerde kısıtlılığa yol açar. Bu durum duygusal ve psikolojik stres oluşturur.

Ayrıca hiperhidroz ekzematöz dermatitlerde alevlenmeye yol açabilir. Kontakt dermatit ve miliyarya riskini artırır. Hiperhidroz deride maserasyona yol açarak çeşitli bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar için predispozisyon oluşturur (10).

2.1.6. Tanı

Primer hiperhidroz tanısı için aşağıdaki kriterler önerilmektedir (1):

Herhangi bir görünür sebep olmaksızın en az 6 aydır fokal, görünür, aşırı terleme ve aşağıdaki kriterlerden en az ikisi:

- Bilateral ve relatif olarak simetrik
- Günlük aktivitelerin etkilenmesi
- Haftada en az bir epizod
- 25 yaşından önce başlangıç
- Aile hikâyesi
- Uyku sırasında fokal terlemenin kaybolması

Unilateral ya da asimetrik tutulum varsa nörolojik lezyon yada malignitenin ekarte edilmesi gerekmektedir (1).

Primer fokal hiperhidroz tanısı ve ciddiyetini karakterize etmek için hikâye, fizik muayene veya laboratuvar testlerinin sensivite ve spesifitesinin değerlendirildiği kontrollü çalışma yoktur (1). Tanı için tipik klinik bulgular ve sekonder olarak aşırı terlemeye yol açabilecek altta yatan patolojiye ait kanıtların yokluğu gereklidir. Generalize ya da atipik

fokal hiperhidroz olduğunda mutlaka ek laboratuvar testleri yapılmalıdır (10).

Sekonder hiperhidroz fokal ya da generalize olabilir (32). Ateşli hastalıklar, endokrin ve metabolik durumlar, nörolojik bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, respiratuvar bozukluklar, serebrovasküler bozukluklar, ilaçlar, madde kullanımı, spinal kord hasarları, menapoz, neoplastik hastalıklar ve enfeksiyonu içeren birçok durumun sonucu olarak ortaya çıkabilir (12). Sekonder hiperhidroz nedenleri tablo 2,1’de ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir (9).

Ter üretimini ölçen kantitatif testler yada terleme alanının haritalanması sıklıkla tedavi cevabını değerlendiren klinik araştırmalarda kullanılır ama rutin klinik incelemede genellikle gerekli değildir. Kontrollü durum altında absorban kâğıda ter biriktirilmesi ile yapılan gravimetrik testler, seçilmiş hastalarda tanıda şüphe varsa yardımcı olur. Bir çalışmada hiperhidrozlu hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aksiller ter üretiminin yaklaşık 5 kat arttığı gösterilmiştir. Minor’ün iyodin nişasta testi botulinum toksini enjeksiyonu yada lokal cerrahi öncesi aşırı terleme alanının haritalanmasında kullanılır ama ter üretim miktarı hakkında kesin bilgi vermez (1).

Tablo 2.1. Sekonder hiperhidroz nedenleri

Nöronal	
Kortikal Emosyonel Palmoplantar Aksiler Palmoplantar keratodermalar Pakionişi konjenita (Jadassohn-Lewandowsky sendromu) Epidermolizis bülloza simpleks Nail-Patella sendromu Konjenital iktiyoziform eritroderma Familyal disotonomi Konjenital otonomik disfonksiyon Basınç ve postural hiperhidroz Gopalan's sendromu	Hipotalamik Termoregülatör Egzersiz İlaçlar Antiepileptik Emetikler İnsülin Meperidin Enfeksiyonlar Febril hastalıklar Kronik hastalıklar (Tüberküloz, bruselloz, lenfoma, sıtma) Metabolik Hiperpituitarizm Hipotiroidizm Diabetes mellitus Obezite Menapoz Gebelik Gut Hipoglisemi İnfanıl skorbit Porfiri Alkolizm Toksik Kronik arsenik zehirlenmesi İlaç bağımlılığı Kardiyovasküler Şok Kalp yetmezliği Vazomotor Raynaud fenomeni yada hastalığı Eritrosiyanoz Romatoid artrit Refleks simetrik distrofi Nörolojik Tümör yada lokal hastalık Familyal disotonomi Parkinson hastalığı Postensefalitik Diğer Feokromasitoma Karsinoid sendrom Hines-Bannick sendromu Chediak-higashi sendromu Fenilketonüri Esansiyel hiperhidroz Vitiligo Basınç ve postural hiperhidroz Kompensatuar hiperhidroz İdiopatik unilateral sınırlı hiperhidroz POEMS sendromu
Medüller Fizyolojik gustatuar terleme Aurikulotemporal sendrom Siringomiyeli Ensefalit Tekrarlayan torasik sempatik kesi yada hasar Granülozis rubra nazi	
Spinal Spinal hasar Siringomiyeli Tabes dorsalis	
Akson refleksi Asetil kolin (düşük konsantrasyon) Nikotin (düşük konsantrasyon) Perilezyonel	
Non-nöronal	
Lokal ısı İlaçlar Kolinergik Adrenergik Hekzadienol Asetilkolin esterase inhibitörleri	Ter bezi yada kan basıncı değişiklikleri Organoid ve sudoriparous nevüs Maffucci sendromu Arteriovenöz fistül Klippel-Trenaunay sendromu Glomus tümörü Blue rubber bleb sendromu Soğuk eritem

2.1.7. Tedavi

Hiperhidrozu kontrol etmeye yönelik tedavi seçenekleri medikal ya da cerrahi olmak üzere ikiye ayrılır. Bu tedaviler invazivlik ve etkinlik açısından farklılıklar gösterirler. Çoğu tedavi yöntemi lokaldir. Sistemik tedaviler ise generalize semptomları olan hastalar için daha uygundur.

Hiperhidroz için spesifik tedavi yöntemleri torasik sempatik zincir ve aksonal iletim olmak üzere nöroendokrin yolu, akson ter bezi sinapsını, ter bezi glandüler üretimini ve terin deri yüzeyine geçişini hedef almaktadır. Cerrahi sempatektomi periferik sempatik sinirleri sempatik zincirden ayırır, botulinum toksini distal aksonal nörotransmitter salınımını önler, antikolinergik ilaçlar ter bezi üzerindeki nörotransmitter reseptörlerini bloke eder, iyontoforez bezden ter üretimini önler, antiperspiranlar ter bezi porlarını tıkayarak terin deri yüzeyine ulaşmasını önler ve cerrahi deri eksizyonu ise ter bezlerini uzaklaştırarak etkili olur (33).

2.1.7.1. Topikal tedaviler

Alüminyum bazlı bileşikler hiperhidrozda uzun zamandır kullanılmaktadır. Teri koyulaştırıp kümelenmesini sağlayarak etkili olurlar (33). Deri yüzeyindeki porların tıkanmasını sağlayarak yeni oluşan terin deri yüzeyine ulaşmasını önlerler. Ter tıkaçları sonuçta eriyerek etkisiz hale gelirler. Bundan dolayı uygulamanın düzenli olarak tekrarlanması gereklidir. Antiperspiranlar en sık aksiller semptomlar için kullanılır. İnsanların çoğu normal terlemeyi önlemek için düşük konsantrasyonda (%1–2) alüminyum içeren sprey ve roll-on şeklinde antiperspiranlar kullanırlar. Klinik hiperhidrozda ise %20–25 alüminyum klorid içeren %70'lik alkol solüsyonları kullanılır. Özellikle palmar ve aksiler hiperhidrozda ilk sıra tedavi seçeneğidir (33). Uygulama genellikle haftada 2–3 kez olmak üzere gece yapılır ve sabah yıkanır. Hafif ya da orta dereceli hiperhidrozda genellikle etkili bir kontrol sağlar. Bununla birlikte uygulamanın devam etmesi ile ortaya çıkan irritasyon, yanma hissi ve döküntü uygulamayı sınırlar (34).

Topikal aldehid ajanların, formaldehid ve glutareldhid, alerjik sensitizasyon ve lokal deri irritasyonuna yol açmaları nedeniyle kullanımları sınırlıdır (7).

2.1.7.2. Antikolinerjik İlaçlar

Antikolinerjik ilaçlar oral olarak alınırlar, ter bezindeki asetil kolin reseptörlerini bloke ederek ter üretimini durdururlar (33). Geçmişde sistemik antikolinerjik ilaçlar palmoplantar hiperhidroz tedavisinde oldukça başarılı olmuşlardır. Potansiyel sistemik antikolinerjik etkiler nedeniyle kullanımı pratik değildir. Uzun dönem tedavi gerekir (35). Antikolinerjikler, sistemik olarak düzenli kullanıldıklarından daha yaygın terlemesi olan hastalarda seçilmesi daha uygun olacaktır. Asetil kolin reseptörlerinin tüm vücutta yaygın olarak bulunması yaygın antikolinerjik etkilere yol açar. Yan etkiler hastanın ilaca uyumunu sınırlar. En etkili antikolinerjik ajan hafif yan etki ve iyi tolere edilebilirliği ile glikopirolattır (36). Topikal glikopirolat lokalize sekonder gustatuar terlemenin tedavisinde de kullanılmaktadır (37).

2.1.7.3. İyontoforez

İyontoforez deriden direkt elektrik akımı geçirilmesi esasına dayanan uzun süreli, güvenli, etkili, ucuz bir tedavi yöntemidir (35). İyontoforez tedavisi terleyen alanın solüsyona batırıldıktan sonra D/C jeneratör tarafından sağlanan düşük yoğunlukdaki elektrik akımını kullanarak iyonların deriye yönlendirilmesini sağlamaktır. Ter bezi üzerine kesin etkisi bilinmemekle birlikte iyonik saldırının geçici olarak ter bezi fonksiyonunu bozduğu düşünülmektedir (33). Çok sayıda seans sonrası tedavi edilen alanda uzamış kuruluk elde edilebilir. Özellikle volar yüzeylerde iyi sonuçlar alınır (38). Piyasada evde kullanım için de iyontoforez cihazları bulunmaktadır. Bununla birlikte birçok hasta iyontoforezin zaman kaybettirici etkisiz bir yöntem olduğunu düşünmektedir. Volar yüzeyler dışında uygulanması pratik olarak zordur (33). Yan etkileri genellikle

minimaldir ve kişisel hassasiyet, yüksek amper, uygulama zamanı, tekrar sayısı ile ilişkilidir. Deri irritasyonu görülebilir, bazen tedavi edilen alanda eritem, vezikül oluşumu, ağrı ya da parestezi gelişebilir. Ek olarak önceden hasarlı olan deride minör yanıklar da oluşabilir (38). En sık yan etkisi olan hafif irritasyon, hidrokortizon krem'e iyi cevap verir. Elektrik akımı kullanıldığından dolayı gebelere, kardiyak pacemaker ve metal implant bulunanlara uygulanmamalıdır (33).

İyontoforez musluk suyu, tuzlu su ve antikolinerjik ajanlarla birleştirilerek de kullanılabilir. Tuzlu su ile iyontoforez musluk suyu ile iyontoforezden daha az etkilidir. İntakt deriye her cm²'ye 0,2 miliamper (mA) galvanik akımla genellikle hiç yan etki görülmez ve alan başına 20–25 mA oranı genellikle tolere edilebilir (34). Musluk suyu iyontoforez ilk 10 gün günlük her el ya da ayağa 15–20 mA 30 dk uygulanır, sonrasında haftada 1–2 seans idame tedavisine geçilir. Başlangıçta birçok hasta semptomlarında alevlenme olduğundan şikâyet ederler, bu sorun 3–5 seans sonrası kaybolur. İdame tedavisi yapılmazsa semptomlar 1–2 hafta içinde tekrarlar (38). Musluk suyu iyontoforez sırasında antikolinerjik bir ilaç olan atropin kullanılması yararlı olabilir. 30 ml musluk suyuna 1mg'dan fazla atropin katılmamalıdır. Solüsyon paslanmaz çelik anodal plaka üzerine yerleştirilen ince bir gazlı beze dökülür. Aliminyum klorid, antikolinerjik ilaç ve musluk suyu iyontoforezin kombinasyonu 20 günde semptomlarda remisyon sağlamıştır. Bu kombinasyon semptom ciddiyetinin azaltılmasında daha etkilidir (35).

2.1.7.4. Botulinum toksin A-hemaglütinin kompleks

Botulinum toksin tip A (Botox) enjeksiyonu güvenli ve etkili bir yöntemdir. Sıklıkla hiperhidrozlu hastaların hayat kalitelerinde iyileşme sağlar (35). Botulinum toksin multiple lokal intradermal enjeksiyon şeklinde kullanılır ve ter bezindeki aksonal sinapsda asetil kolin salınımını bloke ederek terlemeyi önler. Lokalize hiperhidrozda etkili bir tedavi yöntemidir (39,40). Her enjeksiyon sahası çevresinde yaklaşık 1–2 cm çapında

anhidrotik alan oluşturur. Hiperhidrotik alana 1–2,5 cm aralıklarla multiple enjeksiyonlar uygulanmalıdır. Etkisi bir hafta içinde ortaya çıkar. Botulinum toksin enjeksiyonu ile oluşan anhidroz 4–13 ay boyunca devam eder (35).

Cerrahi tedavi yöntemleri ile karşılaştırıldığı bir çalışma olmamakla birlikte aksiller hiperhidroz tedavisi için ilk sıra tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Etkisi doza bağlıdır ve tedavi gerektiğinde tekrarlanabilir (41). Aksiller hiperhidroz tedavisinde Botulinum toksininin etkinliği 2 büyük randomize kontrollü çalışma ile incelenmiş (42,43). Hastaların %95'inde 1. haftada anlamlı iyileşme olduğu ve etkinin ortalama 7 ay sürdüğü rapor edilmiştir. Palmar hiperhidroz için cevap oranı %90'dan fazladır ve etki süresi genellikle 4–6 aydır. Bununla birlikte toksine karşı antikor oluşumu tedavinin uzun dönemde etkinliğini sınırlamaktadır. Botulinum toksin ile indüklenen lokal kas grubu paralizi tedavinin elde uygulanmasını sınırlayan önemli bir sorundur. Bununla birlikte başarılı el tedavileri rapor edilmektedir (44,45). Botulinum toksin enjeksiyonu ağrılıdır ve anestezi kullanmak gerekir. Ulnar ve median sinir blokları ya da intravenöz bölgesel anestezi topikal anestezi kullanımdan çok daha etkilidir (35).

Botulinum toksin tedavisinin kontraendikasyonları miyastenia gravis gibi nöromüsküler bozukluklar, gebelik, emzirme ve nöromüsküler kavşağı etkileyebilen ilaç kullanımını içerir (7). Döküntü, geçici yanma hissi, çevredeki deride kompensatuar hiperhidroz nadir komplikasyonlardır (33). Ayrıca pahalı bir tedavi yöntemidir.

2.1.7.5. Etkilenen Derinin Eksizyonu

Lokal deri eksizyonu eskiden aksiler hiperhidroz için kullanılmaktaydı. Bu radikal yaklaşım kötü kozmetik sonuçlar abse, sinüs oluşumu, hipertrofik skar oluşumu nedeniyle sınırlanmıştır ve günümüzde çok nadiren uygulanmaktadır. Ter bezlerinin subkutan olarak uzaklaştırılması daha kabul edilebilir bir yaklaşım olabilir (46–48).

2.1.7.6. Açık Cerrahi Sempatektomi

Şiddetli hiperhidrozda sempatektomi 1920'den beri kullanılmaktadır. Etkili bir tedavi yöntemi olmakla birlikte sonuçları kalıcıdır ve tedavi öncesi diğer tedavi yöntemleri denenmelidir. Sempatektomi palmar bölge için 2. ve 3. torasik sempatik gangliyonun cerrahi destrüksiyonudur. Kalıcı seksüel disfonksiyon riski plantar hiperhidroz için lumbar sempatektomi tedavisini sınırlar (35). Günümüzde geleneksel açık sempatektomi sempatik zincire ulaşmak için yoğun ve travmatik bir diseksiyon gerektirdiğinden nadiren kullanılmaktadır (33).

2.1.7.7. Transtorasik endoskopik sempatektomi (TES)

Son yıllarda açık cerrahi yerini minimal invaziv olan transtorasik endoskopik sempatektomiye bırakmıştır. Az komplikasyonu vardır, operasyon süresini kısaltır ve daha az skar bırakır. Hiperhidroz rekürrensi, gustatuar terleme, kompensatuvar hiperhidroz (%60'dan fazla), pnömotoraks, horner sendromu, nevralji, atelektazi, pnömoni ve hemotoraks riski ise devam etmektedir (35). Bazı hastalarda kompensatuar terleme intradermal botilunum toksin enjeksiyonu ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir (49). Bu minimal invaziv prosedürde her hemitoraks için bir ya da iki giriş deliği açılır. Rutin olmamakla birlikte etkili sempatektomi yapıldığını intraoperatif olarak doğrulamak için vücut ısısındaki değişiklikler kullanılabilir (51). Palmar, fasiyal ve aksiller semptomlar için terleme kontrolündeki başarı oranları sırasıyla 95%, 85% ve 75% olarak bildirilmektedir (33).

Cerrahi yada pulmoner hastalık nedeniyle önceden göğüs skarı bulunması TES için kontraendikasyondur. Kompensatuvar hiperhidroz TES'in en sık komplikasyonudur ve hastaların %50-70'inde görülür. Kompensatuvar hiperhidroz gelişen hastaların gövde ve inguinal bölgelerinde terleme artmıştır ama genellikle hafiftir ve çoğu hasta

tarafından kabul edilebilirdir. Hastaların %11'inden fazlasında ciddi kompensatuvar hiperhidroz gelişir ve hastaları bu prosedürü uygulattıklarına pişman eder. Pnömotoraks, hemotoraks, horner sendromu, plöretik göğüs ağrısı, nevralji, hiperhidrozun rekürrensi hastaların az bir kısmını etkileyen diğer komplikasyonlardır. Kardiyovasküler yan etkiler de görülebilir (33).

Endoskopik torasik sempatektomide koterizasyon ve klempleme metodları 1312 hiperhidrozlu hastada karşılaştırılmış (52). Palmar hiperhidrozlu bir hasta dışında tüm hastalarda kür elde edilmiş. İki koterizasyon grubunda memnuniyet oranı erken tedavide %93,4, geç tedavide %95,1 oranındadır. Klempleme grubunda ise memnuniyet oranı %98 dir. Hastaların %6'dan azında ciddi kompensatuvar hiperhidroz gelişmiş ve rekürrens oranı %3 olmuştur. Klempleme en az elektrokoter kadar etkili ve güvenlidir. Ayrıca geri dönüş potansiyeli bulunmaktadır. T2 ganglionektomi ve sempatektomide dorsal perkutanöz stereotaktik termokuagulasyon en yeni alternatif prosedürdür. 1688 palmoplantar hiperhidrozlu hastada yapılan bir çalışmada tek tedavi ile %99,5 başarı oranı bildirilmiştir. Ortalama 39 aylık takip sonunda relaps oranı %7,8 dir. Ve relaps olan tüm hastalar tekrar başarı ile tedavi edilmiştir (53).

2.1.7.8. Diğer tedaviler

Topikal olarak borik asit, antikolinerjik ilaçlar, rezorsinol, tannik asit, potasyum permanganat ve metenamin gibi birçok ajan denenmiş ve tatmin edici sonuçlar elde edilmemiştir (35). Toz pudra yarasızdır ve ter ile pudra uzaklaştırılır.

Diğer alternatif tedavi yöntemleri de homeopati, masaj, akupunktur, hipnoz ve fitoterapi olup genellikle başarısız olmuşlardır. Hipnoz, psikoterapi ve psikofarmakolojik terapiler hiperhidrozda kür sağlamamakla birlikte semptomların hastalar tarafından kabul edilmesine yardımcı olabilir (33).

2.2. Eser elementler

Canlı organizmaların %96'sını 4 element oluşturur. Bunlar oksijen, karbon, hidrojen ve nitrojendir. Bilinen elementlerden 50 tanesi canlı sistemlerde ölçülebilir konsantrasyondadır. İnsan ve diğer memelilerde 23 elementin fizyolojik aktiviteleri olduğu bilinmektedir. Bu elementlerden 11 tanesi organizma için mutlak gereklilikleri ve çok az miktarda bulunmaları dolayısıyla eser elementler olarak adlandırılırlar. 8 tanesi periodik cetvelde 4. periodda bulunur. Bu perioddaki elementler nükleus büyüklükleri ve serbest elektron bulundurmaları dolayısıyla biyolojik sistemlerdeki organik moleküllerle optimal etkileşim sağlayabilirler. Eser elementler geçiş metalleri olan vanadium, krom, manganez (Mn), demir (Fe), bakır (Cu), kobalt, çinko (Zn), molibden ve metal olmayan selenyum (Se), flor ve iyotu içerir. Vücut için çok az miktarda ihtiyaç olan (genellikle 100 mg/günden az) mikrobesein grubuna dahildirler. Sodyum, kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), potasyum ve klor gibi vücut için büyük miktarda gerekli olan elementler ise makrobeseinler olarak adlandırılır (54).

Bakır, demir, manganez ve selenyumun biyolojik aktiviteleri redox reaksiyonlarına katılımlarına izin veren eşleşmemiş elektronlarının bulunması ile ilişkilidir. Biyolojik sistemlerde bu metaller çoğunlukla metalloproteinleri oluşturmak üzere proteinlere bağlanırlar. Metalloproteinlerdeki metallerin çoğu enzimatik sistemin bir parçasıdır. Yapısal ve depolama fonksiyonları vardır ya da proteini organizmadaki transport için kullanırlar. Eser elementlerden herhangi birinin eksikliği istenmeyen patolojik durumlara yol açabilir. Yeterli destekle bu patolojik durumlar önlenabilir. Ayrıca biyolojik fonksiyonlar için gerekenden fazla eser element verildiğinde toksik etkiler ortaya çıkabilir. Bundan dolayı eser element desteğinin dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi gerekmektedir (54).

Eser elementlerin etkileri büyük çoğunlukla bir diğerine bağlıdır. Zn, kadmiyum ya da Cu'nun aşırı alınması Fe'nin kullanımı ve dokuda depolanmasını olumsuz etkiler. Diyetle Fe'nin düşük konsantrasyonda

bulunumu Fe ile birlikte Zn, kadmiyum, kobalt ve Mn absorpsiyonunu arttırır. Zn desteğinin hipokupremiye sekonder anemi oluşturduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte eser elementlerden birinin diğeri ile ne kadar ve nasıl etkileştiğı konusunda çok az veri mevcuttur (55).

Sağlıklı bireylerde normal metabolizma sonucunda oluşan ROT vücudun savunma mekanizması olan antioksidan sistemle uzaklaştırılır. Sağlıklı vücutta, oksijen radikalleri ile antioksidan savunma mekanizması tam bir denge halinde çalışır. Bu dengenin radikallerin lehine bozulmasıyla ortaya çıkan duruma ise *oksidatif stres* adı verilir.

Moleküler oksijen hücrel metabolizma sırasında süperoksit anyonuna, hidrojen perokside, hidroksil radikaline ve sonuçta suya dönüşür. Serbest radikaller, süperoksit anyonu, peroksil radikali ve hidroksil radikali gibi eşleşmemiş elektron içeren atom ya da moleküllerdir. Bu moleküller kısa ömürlüdür ve kimyasal olarak aşırı reaktiflerdir. Moleküler oksijen, tekil oksijen ve hidrojen peroksit, serbest radikal olmamalarına rağmen oksidatif reaksiyonları başlatma ve serbest radikal türevi oluşturma kapasiteleri vardır (56).

Artmış ROT nedeniyle oluşan biyomoleküler hasar, lipid peroksidasyonu, DNA mutasyonu ya da kırılması, enzim aktivasyonu ya da inaktivasyonu, protein oksidasyonu ya da yıkılmasıyla sonuçlanır. Bu hasar sıklıkla hidroksinonenal ve malondialdehit gibi reaktif biyomoleküllerin üretimine sekonder oluşur (57).

Oksidatif hasarı minimuma indirmek için çeşitli enzimler, düşük molekül ağırlıklı bileşikler ve proteinler bulunmaktadır (56). Bu moleküller, SOD, CAT, GPx, GR, tiyoredoksin redüktaz sistem, metallothioneinler ve ferritinden oluşur. SOD (mitokondriyal Mn SOD ve sitoplazmik Cu/Zn SOD), süperoksid anyonunu hidrojenperokside çevirerek inaktive eder. CAT da hidrojenperoksidi su ve oksijene ayırarak inaktive eder. GPx

indirgenmiş glutatyon bulunduğunda hidrojen peroksidi suya çevirir. Sonraki reaksiyonda glutatyon oksidize formuna çevrilir, ardından GR tarafından oksidize formdan tekrar glutatyon oluşur (57). Tioredoksin redüktaz sistem serbest radikalleri azaltır ve oksidize askorbat resiklusunda fonksiyon görür. Tioredoksin redüktaz NAD(P)H varlığında oksidize tioredoksini indirger. İndirgenmiş tioredoksin elektron alıcısı olarak rol oynar ve tioredoksin peroksidaz hidrojen peroksidi suya indirger (58). Zn bağlayıcı protein ailesinde bulunan metallothioneinlerin antioksidan özellikleri vardır. Bunların fonksiyonları serbest radikal ya da geçiş metallerini biriktirmek, Zn homeostazını sağlamak ve glutatyon ile etkileşime girmektir. Fe^{+2} antioksidan enzim fonksiyonunda anahtar rol oynar, hidrojen peroksidin hidroksil radikaline dönüşümünde katalizör olarak rol alır (57).

2.2.1. Selenyum (Se)

İnsanda esansiyel bir element olan Se, GPx ve iyodotironin deiyonidazların bir bileşenidir. Dokuda çoğu selenosistein ve selenometiyonin formlarında bulunur. Selenosistein biyolojik olarak Se'nin aktif formu olup redoks reaksiyonları ile ilişkili enzimlerin aktif kısımlarında bulunur. GPx, iyodotironin deiyonidazlar, selenoprotein P, selenoprotein W ve tioredoksin redüktazın yapısında bulunur (59).

Selenyum oksidatif strese karşı organizmanın savunmasına yardımcı olur. Çok sayıda selenoprotein tarif edilmiş ve fonksiyonları tanımlanmıştır. Bunlar 4 farklı GPx, 3 farklı iyodotironin deiyonidaz ve tioredoksin redüktazı kapsamaktadır. Eritrosit GPx'ı, biyolojik aktivitesi için esansiyel olan selenosistein formunda 4 Se atomu içerir. Plazmada selenosistein içeren bir protein olan selenoprotein P izole edilmiştir ve fonksiyonu bilinmemektedir. Bununla birlikte karaciğerden testislere Se transportu yaptığı ve hücre dışı antioksidan savunma enzimi olduğu düşünülmektedir (59).

2.2.2. Çinko (Zn)

Bitki ve hayvanların büyümesi ve sağlığında esansiyel olduğu bilinmektedir. Vücutta Fe'den sonra en bol bulunan eser elementtir. 70 kg bir erişkinde 1.4-2.3 gr Zn bulunur. Prostat, karaciğer, böbrek, hipokampus, retina, kemik ve kaslar Zn'den zengin dokulardır. Alkol dehidrojenaz, karbonik anhidraz, alkali fosfataz, RNA ve DNA polimerazlar, SOD, timidin kinaz, karboksipeptidazlar gibi yaklaşık 300 enzimin integral bileşenidir. Zn atomları metaloprotein molekülünün integral kısmına ve sıklıkla enzimin aktif merkezi ile ilgili bir yere sıkıca bağlanır. Zn ayrıca birçok metaloenzimin konformasyonuna ve yapılarının stabilitesine katkıda bulunur (59).

Biyolojik sistemlerde sadece +2 valans durumunda bulunur. Bu nedenle Fe, Cu gibi diğer geçiş metallerinin yer aldığı biyolojik redoks reaksiyonlarında yer almaz. Protein sentezinde önemli rol oynar ve gen ekspresyonunda hem yapısal, hem de enzimatik rol oynayarak önemli fonksiyon yapar. DNA ve RNA'ya metalin bağlanması, replikasyon ve protein senteziyle ilişkili olabilen makromoleküllerin fiziksel ve kimyasal özelliklerini etkiler (59).

2.2.3. Bakır (Cu)

 nsanda Cu bağ doku, sinir ve kemik gelişimi için gereklidir. Ayrıca Fe ve enerji metabolizmasına da katılır (54).

Bakır bazı metaloenzimlerin ve proteinlerin bileşeni olan esansiyel bir elementdir. Biyolojik sistemlerde +1 ve +2 valans durumunda bulunabilir. Bu nedenle Cu içeren metaloproteinlerin başlıca fonksiyonu redoks reaksiyonları olup doğrudan doğruya moleküler oksijene bağlanarak reaksiyona girebilirler (59).

Bakır hemoglobin sentezi için gereklidir. Ayrıca sitokrom oksidaz, tirozinaz, monoamin oksidaz, askorbat oksidaz,  rikaz, galaktoz oksidaz,

delta-aminolevulinat dehidrataz, dopamin-beta hidroksilaz, lizil oksidaz, SOD ve ser loplazminin bileşenidir (59).

Demir ile benzer olarak Cu membranlarda lipid peroksidasyonu, proteinlerin direkt oksidasyonu, DNA ve RNA bölünmesinden sorumlu ROT'un oluştuğu reaksiyonlara katılır. Ek olarak Cu diğer metal kofaktörleri ile yer de i tirerek toksisite bulguları da ortaya çıkarabilir. İnsan  strojen reseptörlerindeki Zn-parmaklı DNA bağlanma alanında Zn(II)'nin Cu(II) ile yer de i tirmesi bu proteini defektif hale getirir ve hormon bağımlı sinyal iletiminde de i ikli e yol açabilir (55). Cu metabolizmadaki birçok kritik enzim için esansiyel bir kofaktördür.

İ  mitokondriyal membranda bulunan sitokrom C oksidazın iki heme alanı ve iki Cu alanı olmak üzere dört redox aktif metal alanı vardır. Sitokrom C oksidaz aerobik organizmaların çoğunda terminal oksidaz olarak rol oynar ve moleküler oksijen (O₂)'i suya indirger. Ek olarak membranın içinden dışına proton pompalayarak membran potansiyeline katkıda bulunur (55).

 nemli bir antioksidan enzim olan Cu/Zn SOD'un kofaktörüdür. Cu/Zn SOD geninin hasarlandığı farelerde nöromüsküler bileşkede kademeli olarak artan hasar olduğu görülmüştür. Cu/Zn SOD mutasyonunun amyotropik lateral sklerozla ilişkisi vardır (55).

2.2.4. Demir (Fe)

Normalde çoğu hücre içinde, az bir kısma plazma ve diğer hücre dışı sıvılarda bulunur. Hücresel oksidatif mekanizmalardan dokulara oksijen taşınmasına kadar hayati önemi olan birçok süreçte yer alır (59).

Demir vücutta 4 farklı sınıf proteinde bulunur. Bunlar Fe-heme proteinler (hemoglobin, miyoglobin, katalaz ve sitokromlar), Fe-sülfür enzimler (akonitaz, fumarat redüktaz), Fe depolayan ya da taşıyan

proteinler (transferin, laktoferrin, ferritin, hemosiderin) ve Fe içeren yada aktive olan enzimler (NADH dehidrogenaz, süksinat dehidrogenaz, alkol dehidrogenaz, siklooksijenazlar) dir (54).

2.2.5. Manganez (Mn)

Biyolojik sistemlerde proteine +2 veya +3 valans durumunda bağlı olarak bulunur. Başlıca bağ dokusu ve kemik dokusu oluşumu, büyüme ve üreme fonksiyonları, karbonhidrat ve lipid metabolizmasıyla ilişkilidir. Erişkin bir insanda yaklaşık 12–20 mg Mn bulunur (59).

Arginaz, piruvat karboksilaz, mitokondride bulunan Mn-SOD bulunduğu önemli enzimlerdir. Enzim aktivatörü olarak Mn, substrata veya doğrudan doğruya proteine bağlanarak konformasyon değişikliğine neden olur. Mn tarafından aktive olan enzimler hidrolazlar, kinazlar, dekarboksilazlar ve transferazlardır. Bu aktivasyonların çoğu spesifik değildir ve Mg, Fe veya Cu gibi metal iyonları aktivatör olarak Mn'nin yerini alabilir. Mn glikozil transferazlar, fosfoenol piruvat karboksilaz ve glutamin sentetazın spesifik aktivatörüdür (59).

2.2.6. Kalsiyum (Ca)

Vücutta en bol bulunan beşinci mineraldir. İnsan vücudunda yaklaşık olarak 1 kg Ca bulunur. Bunun %99'u hidroksiapatit kristalleri olarak iskelet yapısında bulunur. Kanda nerdeyse tümü plazmada bulunur. %40'ı plazma proteinlerine bağlı olarak ve %10'u küçük anyonlarla kompleks yapmış olarak bulunur. Plazmadaki Ca'nın %50'si fizyolojik olarak aktif olan serbest (iyonize) formdadır (59).

Fizyolojik olarak Ca, hücre içi ya da hücre dışı olarak sınıflandırılır. Hücre içi Ca'nın kas kasılması, hormon salgılanması, glikojen metabolizması ve hücre bölünmesini kapsayan birçok önemli fizyolojik fonksiyonu vardır. Sitozoldeki Ca; fosfolipid, dikarboksilli asidler ve Ca bağlayıcı proteinler tarafından kısmen tamponlanmış olabilir. Hücre içinde

yaklaşık %90-99'u mitokondri ile sarkoplazmik veya endoplazmik retikulumda bulunur. Sitozolde düşük düzeyde olması plazma, mitokondri ve mikrozom membranlarında bulunan Ca transport sistemleriyle sağlanır. Bu transport sistemleri serbest Ca iyonlarının biyolojik etkisinde önemli bir rol oynar. Hücre dışı Ca, hücre içi Ca sağlayan bir kaynaktır. Ayrıca kemik mineralizasyonu için Ca iyonu sağlamada, koagülasyonda, plazma membran potansiyelinin sağlanmasında önemli rolleri vardır. Ca plazma membranlarını stabilize eder, geçirgenlik ve uyarılmayı etkiler. Serumda serbest Ca düzeyinin azalması nöromüsküler uyarılma yeteneğini ve tetaniyi artırır. Artması ise nöromüsküler uyarılma yeteneğini azaltır (59).

2.2.7. Magnezyum (Mg)

Mg vücutta en bol bulunan dördüncü katyon, hücrede K'dan sonra en bol bulunan ikinci katyon olduğundan teknik olarak bir eser element olmamakla beraber Mg sıklıkla bir eser element olarak kabul edilir. Erişkin bir insanda (70 kg) yaklaşık 21–28 gr Mg bulunur. Bu Mg'un yaklaşık %60'ı kemik, %20'si kaslar, %19'u diğer hücreler ve %1'i de ekstraselüler sıvıda bulunur (59).

Biyolojik sistemlerde iki büyük rolü vardır:

- 1- Proteinler ve membranlar üzerindeki bağlanma kısımları için Ca ile yarışabilir.
- 2- Başlıca ATP gibi hücre içindeki önemli anyonik ligantlarla şelat oluşturabilir.

Vücutta 300'den fazla enzimin aktivasyonunda önemli rol oynar. Hücre solunumu, glikoliz, Ca ve Na gibi diğer katyonların membranın karşı tarafına transportunda esansiyel kofaktör olarak rol oynar. Na-K-ATPaz aktivitesi Mg'ye bağımlıdır. Hekzokinaz, fosfotazlar, transfosforilazlar, pirofosfotazlar ve karboksilaz enzimlerinin aktivatörüdür. Glikoprotein ve proteoglikan sentezinde önemlidir (59).

Membranların permeabilite ve elektrik özellikleri Mg tarafından etkilenir. Hücre dışı Mg konsantrasyonunun azalması kalp gibi dokularda membranın uyarılma yeteneğini artırır. Mg aynı zamanda hücre içi Ca iyon konsantrasyonunun istirahat sırasında düşük tutulmasını sağlar. Mg membrandaki bağlanma kısımları için Ca ile yarışır ve birçok hücrel işlemde Ca iyonunun fonksiyonunu tetiklemede gerekli ön koşul olan sarkoplazmik retikulum tarafından Ca'nın salınımını uyarır (59).

Plazmada Mg'nin %61-67'si serbest iyon olarak, %5,5-14'ü bazı iyonlarla çeşitli kompleksler halinde, %19-34'ü ise proteinlere bağlı olarak bulunur. Metabolik olarak önemli formunun serbest iyonize Mg olduğuna inanılmaktadır (59).

Esansiyel hiperhidroz patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Patogenezde oksidatif stresin rol oynayabileceğinin gösterilmesi üzerine oksidatif stresde önemli rolleri olan eser elementler Se, Zn, Cu, Fe ve Mn'nin ayrıca membran fizyolojisinde önemli rolleri olan Ca ve Mg düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

III. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı ve Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya bölümü işbirliği ile yapılmıştır. Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınmıştır. Çalışma ve kontrol grubu hastalarının her birine çalışma anlatılmış ve yazılı onayları da alınmıştır.

3.1. Hasta seçimi

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran esansiyel hiperhidrozlu 42 olgu ile herhangi bir dermatolojik şikâyeti olmayan 37 birey çalışmaya alındı. Esansiyel hiperhidrozlu olgularda hastalıklarına ait hikâye, öz ve soy geçmişleri sorgulandı, tam fizik muayene ve dermatolojik muayeneleri yapıldı. Esansiyel hiperhidrozlu hastaların tam kan sayımı, genel biyokimya ve tiroid fonksiyon testleri yapıldı.

Esansiyel hiperhidroz tanısı herhangi bir görünür sebep olmaksızın en az 6 aydır fokal, görünür, aşırı terleme olan ve takipteki kriterlerden en az ikisinin bulunmasına dayanılarak konuldu. Bilateral ve relatif olarak simetrik, günlük aktivitelerin etkilenmesi, haftada en az bir epizod, 25 yaşından önce başlangıç, aile hikâyesi, uyku sırasında fokal terlemenin kaybolması (1).

3.2. Numunelerin toplanması ve hazırlanması

Kan örnekleri çalışma ve kontrol grubu hastalarının kubital venlerinden heparinize tüplere alındı. Eritrosit sedimenti hazırlandı (4000 devir, 5 dk) ve oluşan plazma ependorf tüplerine aktarıldı. Altta kalan hacme eşit oranda serum fizyolojik (% 0.9 NaCl) eklenerek eritrositlerin yıkanması gerçekleştirildi. Serum fizyolojik eklenen tüpler 5000 rpm'de 3 dakika santrifüj edildi. Eritrosit yıkama işlemi üç kez tekrarlandı. Analize kadar numuneler derin dondurucuda -80°C'de muhafaza edildi.

3.3. Mineral madde (Biyoelement) analizleri

Elde edilen numunelerdeki biyoelement düzeyleri Spectro Genesis marka İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektrometre (ICP-OES) cihazında ölçüldü. Analizler yapılırken Tablo 3,1'de verilen değerler kullanılarak ICP-OES ölçümlere hazır hale getirildi.

Eritrosit ve serum numunelerinde mineral analizleri yapılmadan önce, numunelerin tümünde organik maddeler mikrodalga fırında ve HNO₃ – H₂O₂ çözücülerini kullanılarak tamamen yakıldı. Numunelerin mikrodalga fırında yakma programı Tablo 3,2'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Spectro Genesis marka ICP-OES' ait jeneratör değerleri

ICP' ye ait jeneratör parametre değerleri	
Plasma power	1400 W
Pump step	2
Coolant flow	14 L/min
Auxiliary flow	1.50 L/min
Nebulizer flow	0.99 L/min
Optik flush	Normal

Tablo 3.2. Mikrodalga fırını yakma programları

Numune	Süre (dakika)	Güç (w)	Sıcaklık (°C)
Plazma ve eritrosit	5	1200	100
	5	1200	130
	120	1200	145

3.4. İstatistik Analizler

Elde edilen bulguların istatistik hesaplamaları SPSS 10,0 paket programı kullanılarak yapıldı. Elde edilen veriler "ortalama±standart sapma" olarak ifade edildi (Ort±SD). Gruplarda T testi uygulanarak istatistiksel ilişki belirlendi. İstatistik anlamlılık için p<0.05 kabul edildi.

IV. BULGULAR

4.1. Klinik bulgular

Esansiyel hiperhidrozlu grup 27 kadın (%64,3), 15 erkek (%35,7) den oluşuyordu. Esansiyel hiperhidrozlu hastaların yaşları 14–53 arasında ve ortalama 26,3 olarak izlendi. Kontrol grubu 23 kadın (%62,2) ve 14 erkek (%37,8)'den oluşuyordu ve yaşları 18–57 arasında ortalama 26.6 olarak izlendi. Hasta ve kontrol grubunun yaşları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak fark yoktu ($p<0.05$). Tablo 4,1'de hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Değişkenler	Hiperhidroz	Kontrol	p değeri*
Sayı	42	37	<0.05
Yaş	26.3	26.6	<0.05
Cinsiyet (K/E)	27/15	23/14	<0.05

*Independent Samples T testi

Ortalama hiperhidroz süresi 14,5 yıl olarak tespit edildi. Daha sık çocukluk yaşlarında başlayan esansiyel hiperhidroz, hastalarımızda ortalama 11,8 yaşında başladığı görüldü. Tablo 4,2'de hiperhidroz başlangıç yaşı ve süresi yer almaktadır.

Tablo 4.2. Esansiyel hiperhidroz başlangıç yaşı ve süresi

Hastalık	Sayı	Minimum	Maximum	Ort±SD*
Süresi	42	5 yıl	28 yıl	14.5±6.2
Başlangıç yaşı	42	4 yaş	28 yaş	11.8±6.2

*Ortalama±Standart deviasyon (Ort±SD)

Esansiyel hiperhidrozlu hastaların 13'ünde, kontrol grubundaki hastaların ise 10'unda sigara hikâyesi mevcuttu. Hasta grubu ile kontrol grubunun sigara hikâyesi karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak

anlamlı fark yoktu ($p<0.05$). Aile hikâyesi hastalarımızın 15'inde (%35,7) mevcuttu.

Tablo 4.3. Sigara hikayesi ve aile hikayesi

	Sayı	Sigara hikayesi n (%)	Aile hikayesi n (%)
Hasta grubu	42	13 (31)	15 (35.7)
Kontrol grubu	37	10 (27)	0

Esansiyel hiperhidrozlu hasta grubunda hastaların tümü palmoplantar terlemeden ve 21(%50)'i aksiller terlemeden şikâyetçiydi. Hastaların büyük çoğunluğu (35 hasta) aşırı terlemenin hergün olduğundan, diğer 7 hasta ise haftada en az 3 gün olduğundan şikâyetçiydi. 21 aksiller hiperhidrozu olan hastanın 17'si aksiller bölgedeki terlemenin şiddetinin palmoplantar bölgedeki terlemeden daha az olduğunu tarifledi.

4.2. Laboratuvar bulguları

Hasta ve kontrol grubunun eritrosit biyoelement düzeyleri tablo 4,4'de ve plazma biyoelement düzeyleri tablo 4,5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubuna ait ERİTROSİT biyoelement düzeyleri

Element	Hasta grubu ort±SD	Kontrol ort±SD	p değeri*
Ca (mg/l)	38.16±16.02	30.02±10.51	<0.01
Cu (mg/l)	0.54±0.09	0.49±0.10	<0.05
Fe (mg/l)	984.81±98.39	895.35±130.22	<0.01
Mg (mg/l)	49.55±7.11	43.22±6.87	<0.01
Mn (mg/l)	< 0.000	< 0.000	
Se (mg/l)	0.16±0.03	0.15±0.007	<0.01
Zn (mg/l)	11.26±2.40	9.46±1.7	<0.01

*Independent Samples T testi

Analizlerde 0.001 mg/l' den daha düşük konsantrasyonlar < 0.000 olarak belirtilmiştir. Ortalama±Standart deviasyon (Ort±SD)

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubuna ait PLAZMA biyoelement düzeyleri

Element	Hasta grubu ort±SD	Kontrol ort±SD	p değeri*
Ca (mg/l)	124.49±27.94	144.83±15.83	<0.01
Cu (mg/l)	0.76±0.22	0.98±0.18	<0.01
Fe (mg/l)	1.36±0.74	1.48±0.39	>0.05
Mg (mg/l)	18.91±3.71	22.66±1.51	<0.01
Mn (mg/l)	< 0.000	< 0.000	
Se (mg/l)	0.13±0.007	0.13±0.01	>0.05
Zn (mg/l)	2.24±1.13	2.23±0.73	>0.05

*Independent Samples T testi

Analizlerde 0.001 mg/l' den daha düşük konsantrasyonlar < 0.000 olarak belirtilmiştir.
Ortalama±Standart deviasyon (Ort±SD)

Kontrol grubunda eritrosit Ca düzeyi ortalama 30.02±10.51 mg/l bulunurken, hasta grubunda ortalama 38.16±16.02 mg/l bulundu. Ca eritrosit düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$). Kontrol grubunda plazma Ca düzeyi ortalama 144.83±15.83 mg/l bulunurken, hasta grubunda ortalama 124.49±27.94 mg/l bulundu. Plazma Ca düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.01$).

Kontrol grubunda eritrosit Cu düzeyi ortalama 0.49±0.1 mg/l bulunurken, hasta grubunda ortalama 0.54±0.09 mg/l bulundu. Cu eritrosit düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$). Kontrol grubunda plazma Cu düzeyi ortalama 98±0.18 mg/l bulunurken, hasta grubunda ortalama 0.76±0.22 mg/l bulundu. Plazma Cu düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.01$).

Kontrol grubunda eritrosit Fe düzeyi ortalama 895.35±130.22 mg/l bulunurken, hasta grubunda ortalama 984.81±98.39 mg/l bulundu. Fe eritrosit düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$). Kontrol grubunda plazma Fe düzeyi ortalama 1.48±0.39

mg/l bulunurken, hasta grubunda ortalama 1.36 ± 0.74 mg/l bulundu. Plazma Fe düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Kontrol grubunda eritrosit Mg düzeyi ortalama 43.22 ± 6.87 mg/l bulunurken, hasta grubunda ortalama 49.55 ± 7.11 mg/l bulundu. Mg eritrosit düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.01$). Kontrol grubunda plazma Mg düzeyi ortalama 22.66 ± 1.51 mg/l bulunurken, hasta grubunda ortalama 18.91 ± 3.71 mg/l bulundu. Plazma Mg düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.01$).

Kontrol grubunda eritrosit Se düzeyi ortalama 0.15 ± 0.007 mg/l bulunurken, hasta grubunda ortalama 0.16 ± 0.03 mg/l bulundu. Se eritrosit düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.01$). Kontrol grubunda plazma Se düzeyi ortalama 0.13 ± 0.01 mg/l bulunurken, hasta grubunda ortalama 0.13 ± 0.007 mg/l bulundu. Plazma Se düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Kontrol grubunda eritrosit Zn düzeyi ortalama 9.46 ± 1.7 mg/l bulunurken, hasta grubunda ortalama 11.26 ± 2.4 mg/l bulundu. Zn eritrosit düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.01$). Kontrol grubunda plazma Zn düzeyi ortalama 2.23 ± 0.73 mg/l bulunurken, hasta grubunda ortalama 2.24 ± 1.13 mg/l bulundu. Plazma Zn düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

V.TARTIŞMA

Esansiyel (primer fokal) hiperhidroz ekrin ter bezlerinin en sık karşılaşılan bozukluklarından biridir. Mental aktivite sırasında avuç içi, ayak tabanı ve kraniyofasiyal bölgelerde aşırı terleme şeklinde görülür. Bazen terlemede generalize bir artış olabilir ayrıca termal stimulus ve fiziksel egzersiz de sıklıkla terlemede artışa neden olur. Terleme sürekli ya da fazik olabilir. Terleme uyku sırasında kaybolur. İzole aksiller ya da kraniyofasiyal hiperhidroz görülebilir ama nadirdir. Primer fokal hiperhidroz el ve ayakların hafif nemli olması şeklinde olabileceği gibi damlayacak kadar şiddetli olması şeklinde de seyredebilir.

Ciddi esansiyel hiperhidroz günlük yaşamdaki birçok aktiviteyi etkiler. Hastalar tokalaşmaktan ve dokunmaktan kaçınırlar. Utanma, kendine güvensizlik ve sosyal anksiyete bozukluklarına yol açar. Kontakt dermatit ve palmoplantar keratoderma görülebilir. Semptomlar çocukluk çağı ya da puberte sırasında başlar ve her iki cinsi de eşit etkiler. Hastaların yaklaşık dörtte birinde aile hikâyesi vardır. Yıllarca süren bozukluk bazen 35 yaşından sonra spontan olarak iyileşir.

Amerika birleşik devletlerinde yapılan prevalans çalışmasında hiperhidrozlu hastaların hiperhidroz başlangıç yaşı 25 olarak rapor edilirken Çinde yapılan çalışmalarda ise 12.27 ve 6–16 yaş olarak bildirilmiştir (12,14,15). Bizim çalışma grubumuzdaki hastalarda ortalama hiperhidroz başlangıç yaşı Çinde yapılan çalışmalarla benzer olarak 11,8 olarak tespit edilmiştir.

Çinde yapılan prevalans çalışmalarında aile hikayesi %17,9 ve %15,3 olarak rapor edilmiştir (14,15). Primer hiperhidrozlu hastaların preoperatif olarak değerlendirildiği başka bir çalışmada ise %47,9 gibi yüksek bir oran bildirilmiştir (16). Çalışmamıza katılan hastaların aile hikâyesi oranı %35,7 olarak tespit edilmiştir.

Esansiyel hiperhidrozun etyopatogenezinde daha çok otonom sinir sistemindeki disfonksiyonun rolü üzerinde durulmakla birlikte anormal glandüler kapasite de rol oynuyor olabilir. Glandüler kapasitedeki değişiklik aşırı eksojen nörohumoral sekretuar madde seviyeleri, sekretuar hücrelerde membran reseptör sayısı ya da sensivitesinin artışı, değişmiş iyonik membran geçirgenliği ya da defektif ikinci haberci sistemler nedeniyle gelişmiş olabilir (4).

Esansiyel hiperhidrozlu hastalarda plazma NO seviyelerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuş olması NO'nin deri ekrin bezlerinde ter yapımı ve/veya atılımında rol oynayabileceğini desteklemektedir (27).

Esansiyel hiperhidrozlu hastalarda eritrosit SOD aktivitesi ve MDA seviyelerinin yüksek olduğu ve eritrosit CAT ve GSH-Px aktivitelerinin ise düşük olduğunun tespit edilmesi yetersiz antioksidan kapasite ile artmış ROT üretimi sonucunda gelişen oksidatif hasarın esansiyel hiperhidroz patogenezinde rol alabileceğini desteklemektedir (6). Bu veriler oksidatif stresde önemli rolleri olan eser elementlerin düzeylerinde değişiklik olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca membran geçirgenliğinde önemli rolleri olan Ca ve Mg'nin de düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Selenyum önemli bir antioksidan enzim olan GSH-Px yapısında bulunan, oksidatif strese karşı hücre savunmasında rol oynayan bir eser elementtir (59). Esansiyel hiperhidrozlu hastalarda hücre içi oksidatif stresin artmış olduğu tespit edilmiştir (6). Esansiyel hiperhidrozlu hastalarda eritrosit Se düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olması hiperhidrozlu hastalarda artmış hücre içi oksidatif strese sekonder olabileceğini düşündürmektedir.

Çinko serbest radikal çöpçüsü olan metallotioninlerin doku seviyesini idame ettirerek, SOD'un yapısında bulunarak ve indirekt olarak hücre membran stabilizasyonunu sağlayarak serbest radikal hasarından biyolojik yapıları korur. Ayrıca redox aktif geçiş metalleri olan Fe ve Cu'nun katalitik özelliklerini antagonize eder (60). Esansiyel hiperhidrozlu hastalarda eritrosit SOD aktivitesinin yüksek oluşu tespit edilmiştir (6). Esansiyel hiperhidrozlu hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak eritrosit Zn seviyeleri yüksek bulunurken, plazma Zn seviyelerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Artmış eritrosit Zn seviyesinin artmış SOD seviyelerine bağlı olabileceği veya artmış eritrosit Fe ve Cu düzeylerine sekonder olabileceği düşünülmüştür.

Bakır membranlarda lipid peroksidasyonu, proteinlerin direkt oksidasyonu, DNA ve RNA bölünmesinden sorumlu ROT'un oluştuğu reaksiyonlara katılır. Önemli bir antioksidan enzim olan Cu/Zn SOD'un kofaktörüdür (55). Esansiyel hiperhidrozlu hastaların eritrosit SOD aktivitesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (6). Esansiyel hiperhidrozlu hasta grubunda eritrosit Cu düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunurken, plazma Cu düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu. Eritrosit Cu seviyesindeki artışın artmış SOD seviyelerine bağlı olabileceği düşünüldü. Bu bulgular esansiyel hiperhidrozlu hastalarda artmış hücre içi oksidatif stresin bir göstergesi olarak da kabul edilebilir.

Demir, hücresel oksidatif mekanizmalardan dokulara oksijen taşınmasına kadar hayati önemi olan birçok durumda rol oynar (59). Esansiyel hiperhidrozlu hasta grubunda eritrosit Fe düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hücre içi Fe düzeylerindeki yükseklik oksidatif stresin artmasında kofaktör olarak rol oynuyor olabilir.

Esansiyel hiperhidrozlu hastalarda lipid peroksidasyonu göstergesi olan malondialdehid seviyeleri yüksek bulunmuştur (6). Cu ve Fe membranlarda lipid peroksidasyonu, proteinlerin direkt oksidasyonu, DNA ve RNA bölünmesinden sorumlu ROT'un olduğu reaksiyonlara katılır (55). Artmış lipid peroksidasyonun bir sonucu olarak eritrosit Fe ve Cu düzeylerindeki yükselme olmuş olabilir.

Esansiyel hiperhidrozlu hastalarda yetersiz antioksidan kapasite ile artmış reaktif oksijen ürünlerinin olduğu gösterilmiştir. Bunun sonucunda oluşan oksidatif hasarın terleme artışında nasıl rol oynadığı ya da hastalığa sekonder mi geliştiği bilinmemektedir. Yine eser element düzeylerindeki değişikliğin yetersiz antioksidan kapasitede rol oynadığı ya da antioksidan kapasitedeki yetersizliğin eser element düzeylerinde değişikliğe yol açtığını gösterecek yeterince veri bulunmamaktadır.

Kalsiyum plazma membranlarını stabilize eder, geçirgenlik ve uyarılmayı etkiler. Serumda serbest Ca düzeyinin azalması nöromüsküler uyarılma yeteneğini ve tetaniyi artırır. Artması ise nöromüsküler uyarılma yeteneğini azaltır (59). Hastalarımızın eritrositlerindeki Ca düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, plazma düzeyleri düşük bulundu. Ca'un hücre dışı konsantrasyonunun düşük olmasının ekrin ter bezlerinde membran uyarılabilirliğini artırarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Ter bezlerinde bir membran su kanal proteini olan aquaporin-5 ekspresyonu olduğu ve aquaporin-5 bulunmayan farelerde pilokarpin ile indüklenen terleme cevabının anlamlı olarak azalmış olduğu gösterilmiştir. Hiperhidrozlu hastalarda aquaporin-5 konusunda yapılmış bir çalışma bulunmamakla birlikte bu bulgular aquaporin-5 ekspresyonunun esansiyel hiperhidroz patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (30).

Parotis bezlerin apikal plazma membranında aquaporin 5 artışı üzerine asetil kolinin maksimum etkisi için artmış intraselüler Ca gereklidir

(62). Hastalarımızın eritrositlerindeki Ca düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Artmış intraselüler Ca düzeyi aquaporin 5 üzerine asetil kolinin etkisini arttırarak terlemede artışa yol açıyor olabilir. Bu veriler göz önüne alındığında esansiyel hiperhidroz patogeneğinde aquaporinlerin rolü üzerinde çalışmalara gereksinim olduğu söylenebilir.

Magnezyum membranların permeabilite ve elektrik özelliklerini etkiler. Hücre dışı Mg konsantrasyonunun azalması kalp gibi dokularda membranın uyarılma yeteneğini arttırır. Mg eksikliğinin en iyi tanımlanmış bulgusu nöromüsküler fonksiyonda bozulmadır. Hiperirritabilite, tetani, konvülsiyon ve elektrokardiyografik bulgular ile kendini gösterir (59). Hastalarımızın eritrositlerindeki Mg düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, plazma düzeyleri düşük bulundu. Bu bulgular esansiyel hiperhidrozlu hastaların Mg bağımlı membran geçirgenliğinde değişiklik olabileceğini desteklemektedir. Mg'nin hücre dışı konsantrasyonunun düşük olmasının ekrin ter bezlerinde membran uyarılabilirliğini arttırarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Sporcularda yapılan bir çalışmada terleme ile Mg kaybının günlük Mg alımının %4-5'i ve total Mg ekskresyonunun %10-15'i olduğu bildirilmiştir (61). Plazmadaki Mg düşüklüğü aşırı terleme ile oluşan Mg kaybı ile de açıklanabilir. Bununla birlikte terle Zn kaybı da olmaktadır ama hastalarımızın plazma Zn seviyelerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Esansiyel hiperhidrozlu hastalarda sistolik kan basıncının düşük frekans bandında anlamlı olarak yüksek relatif enerjili olduğu izlenmiştir (22). Mg konsantrasyonu ile yüksek frekans komponentleri arasında pozitif korelasyon, düşük frekans komponentleri arasında ise negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Serum Mg konsantrasyonunun düşük olduğu mitral valv prolapsuslu çocuklarda düşük frekans komponentleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (63). Bu bilgilere dayanılarak esansiyel hiperhidrozlu

hastalarda sistolik kan basıncının düşük frekans bandında anlamlı olarak yüksek relatif enerjili bulunması düşük plazma Mg düzeyleri ile açıklanabilir.

Esansiyel hiperhidrozlu hastalarda kontrollü solunum sırasında hiperhidrozlu hastalarda kalp hızında artma izlenmezken kontrol grubunda izlenmiştir. Kontrollü solunum gibi parasempatik manevra ile parasempatik tonusta artma izlenmemiştir. Bu bulgular esansiyel hiperhidrozda sempatik aşırı aktiviteden ziyade parasempatik sinir sisteminin de tutulduğu kompleks otonom sinir sistemi disfonksiyonu olduğunu desteklemektedir (23). Azalmış serum Mg konsantrasyonunun sempatik predominansla birlikte parasempatik tonusta azalma ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (63). Esansiyel hiperhidrozlu hastalarda kontrollü solunum sırasında hiperhidrozlu hastalarda kalp hızında artmanın olmaması düşük plazma Mg düzeylerinin parasempatik tonusu azaltması ile açıklanabilir.

Esansiyel hiperhidrozlu hastalarda düzeltilmiş QT aralığının süresinin esansiyel hiperhidrozlu hastalarda anlamlı olarak artmış olduğu bulunmuştur (24). Hipokalsemi uzamış QT aralığının önemli sebeplerinden biridir. Ayrıca düşük Mg düzeyleri de QT aralığının uzamasına katkıda bulunur (64). Bu verilere dayanılarak plazma Ca ve Mg konsantrasyonundaki düşüklüğün esansiyel hiperhidrozlu hastalarda uzamış QT aralığında rol oynadığı söylenebilir.

VI. SONUÇLAR

1. Esansiyel hiperhidrozlu hasta grubunda hastaların tümünde palmopantar terleme ve 21 (%50)'inde aksiller terleme mevcuttu. 35 hasta aşırı terlemenin hergün, diğer 7 hasta ise haftada en az 3 gün olduğundan şikâyetçiydi.

2. Çalışma grubumuzdaki hastalarda ortalama hiperhidroz başlangıç yaşı yapılan çalışmalarla benzer olarak 11,8 olarak tespit edildi.

3. Esansiyel hiperhidrozlu hastalarda aile hikâyesi %5–50 olarak bildirilmektedir. Çalışmamıza katılan hastaların aile hikayesi oranı % 35,7 olarak yüksek bir oranda tespit edildi.

4. Esansiyel hiperhidrozlu hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Se, Fe ve Zn eritrosit düzeylerinin anlamlı olarak yüksek bulunurken plazma düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

5. Esansiyel hiperhidrozlu hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Cu, Ca ve Mg eritrosit düzeylerinin anlamlı olarak yüksek, plazma düzeylerinin ise anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak eritrositlerdeki artmış Cu, Fe, Se ve Zn düzeylerinin oksidatif mekanizmalarla ilişkili olarak, plazma Ca ve Mg düzeylerindeki değişikliğin membran uyarılabilirliğini arttırarak otonom sinir sistemi ya da direkt ekrin ter bezleri üzerinden, artmış intraselüler Ca ise aquaporin–5 üzerine asetil kolinin etkisini arttırarak esansiyel hiperhidroz patogenezinde rol oynuyor olabilir.

Sınırlayıcı faktörler

Çalışmamızdaki veriler sınırlı sayıda hasta ve kontrol grubundan elde edilmiştir. Bu sonuçların doğruluğu ve kesinliğinin daha iyi hesaplanması için daha geniş hasta gruplarından elde edilen verilere ihtiyaç vardır. Ayrıca eser elementlerle beraber oksidatif stres markırlar bakılmadığından eş zamanlı olarak oksidatif stres durumu değerlendirilememiş önceki çalışmamızın verileriyle karşılaştırılmıştır.

Eser elementlerin serum seviyeleri nutrisyonel duruma ve mineral desteği ile oral alıma ve kullanılan ilaçlara bağlıdır. Bu nedenle bir sefer yapılan analizle kesin sonuçlar elde etmek zordur.

Geleceğe dair öneriler

Esansiyel hiperhidrozlu hastalarda daha geniş çalışma gruplarında oksidatif stres markırları ve eser element düzeylerinin eş zamanlı ve daha geniş hasta grubunda birlikte değerlendirilmesi önerilebilir.

Eser element düzeylerinin birkaç kez çalışılması da daha kesin sonuçlara ulaşılmasını sağlayabilir. Ayrıca esansiyel hiperhidrozlu hastalarda eksik olduğu tespit edilen eser elementlerin yerine konulması ile klinik bulgularda değişiklik olup olmadığının değerlendirilmesi ile de eser elementlerin hastalık patogenezindeki rolü hakkında bilgi verebilir.

VII. ÖZET

Esansiyel hiperhidroz avuç içi, ayak tabanı, aksilla ve kraniyofasiyal bölgede aşırı terleme şeklinde görülen bir hastalıktır. Psikososyal morbiditeye yol açtığı için ayrıca bir önem taşıyan bu hastalığın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalarla patogeneizde oksidatif stresin rol oynayabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada; esansiyel hiperhidrozlu hastalarda oksidatif stresde önemli rolleri olan eser elementler Se, Zn, Cu, Fe ve Mn'nin ayrıca membran fizyolojisinde önemli rolleri olan Ca ve Mg düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya katılan esansiyel hiperhidrozlu hasta grubundan ve kontrol grubundan alınan kan örnekleri plazma ve eritrositlerine ayrılarak biyoelement düzeyleri ICP-OES cihazında ölçüldü.

Esansiyel hiperhidrozlu hastaların eritrositlerinde Se, Fe, Cu, Zn, Ca ve Mg düzeyleri yüksek olduğu tespit edildi. Esansiyel hiperhidrozlu hastaların plazmalarında ise Cu, Ca ve Mg düzeyleri düşük bulunurken Se, Fe ve Zn düzeylerinde anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Eritrositlerdeki Cu ve Fe düzeylerindeki yüksekliğin artmış hücre içi oksidatif stresde rol oynayabileceği, Se ve Zn düzeylerindeki artışın ise artmış oksidatif strese sekonder olabileceği düşünülmüştür. Ca ve Mg'nin hücre dışı konsantrasyonlarının düşük olmasının ekrin ter bezlerinde membran uyarılabilirliğini artırarak ya da otonom sinir sistemini etkileyerek rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak kontrol grubundan farklı tespit edilen eser element düzeyleri esansiyel hiperhidroz patogenezinde oksidatif mekanizmayla direk ilişkili veya ilişkisiz olarak rol oynayabilir.

VIII- SUMMARY

Essential hyperhidrosis is a disorder of excessive sweating occurring in the axillae, palms, soles or craniofacial region. The importance of the disease is causing psychosocial morbidity and the etiology is still unknown. It is shown that oxidative stress may be involved in pathogenesis of essential hyperhidrosis. In this study, we aimed to determine the levels of trace elements (Se, Zn, Cu, Fe and Mn) which play an important role in oxidative stress and also the levels of Ca and Mg which have a part in membran physiology.

The blood samples taken from the patient group and control group were separated to plasma and erythrocyte and then bioelement levels were measured by ICP-OES instrument.

Erythrocyte levels of Se, Fe, Cu, Zn, Ca, and Mg were detected significantly higher in patient group than control group. Furthermore; plasma levels of Cu, Ca, and Mg were significantly lower in patient group than control group. Plasma levels of Se, Fe and Zn were showed no statistical difference between patient and control groups.

We thought that raised Cu and Fe levels in erythrocytes may play a role in increased intracellular oxidative stress and raised Se and Zn levels were secondary to oxidative stress. Decreased levels of extracellular Ca and Mg may play a role in membrane excitability in eccrine sweat gland or autonomic nervous system.

In conclusion, the different levels of trace elements detected between patient and control groups may play various roles in the pathogenesis of essential hyperhidrosis, associated with oxidative mechanism or by the way of unknown mechanism.

IX. KAYNAKLAR

1. Hornberger J, Grimes K, Naumann M, Glaser DA, Lowe NJ, Naver H, Ahn S, Stolman LP. Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 274–286.
2. Shih CJ, Wu JJ, Lin MT. Autonomic dysfunction in palmar hyperhidrosis. *J Auton Nerv Syst* 1983; 8: 33–43.
3. Swartling C, Naver H, Pihl-Lundin I, Hagforsen E, Vahlquist A. Sweat gland morphology and periglandular innervation in essential palmar hyperhidrosis before and after treatment with intradermal botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 739–745.
4. Bovell DL, Clunes MT, Elder HY, Milsom J. and Jenkinson DM. Ultrastructure of the hyperhidrotic eccrine sweat gland. *British Journal of Dermatology* 2001; 145: 298–301.
5. Ro KM, Cantor RM, Lange KL, Ahn SS. Palmar hyperhidrosis: evidence of genetic transmission. *J Vasc Surg* 2002; 35: 382–386.
6. Karaca S, Kulac M, Uz E, Mollaoglu H, Yilmaz HR. Erythrocyte oxidant/antioxidant status in essential hyperhidrosis. *Mol Cell Biochem* 2006; 290: 131–135.
7. Haider A, Solish N. Focal hyperhidrosis: diagnosis and management. *CMAJ* 2005; 172: 69–75.
8. Kreyden OP, Scheidegger EP. Anatomy of the sweat glands, pharmacology of botulinum toxin, and distinctive syndromes associated with hyperhidrosis. *Clin Dermatol* 2004; 22: 40–44.
9. Schaller M and Plewig G. Structure and function of eccrine, apocrine, apoeccrine and sebaceous glands. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology*. Philadelphia: Mosby; 2003: 525–530.
10. Leung AK, Chan PY, Choi MC. Hyperhidrosis. *Int J Dermatol* 1999; 38: 561–567.
11. Goldsmith LA. Biology of eccrine and apocrine sweat glands. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's*

Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008: 713–720.

12. Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 241–248.

13. Wohl Y, Freidman T, Brenner S, Bar Dayan Y. Screening for common dermatologic disorders amongst Israeli adolescents. *Int J Dermatol* 2007; 46: 1046–1049.

14. Li X, Chen R, Tu YR, Lin M, Lai FC, Li YP, Chen JF, Ye JG. Epidemiological survey of primary palmar hyperhidrosis in adolescents. *Chin Med J* 2007; 120: 221–227.

15. Tu YR, Li X, Lin M, Lai FC, Li YP, Chen JF, Ye JG. Epidemiological survey of primary palmar hyperhidrosis in adolescent in Fuzhou of People's Republic of China. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 737–739.

16. Ramos R, Moya J, Pérez J, Villalonga R, Morera R, Pujol R, Ferrer G. Primary hyperhidrosis: prospective study in 338 patients. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 201–203.

17. Karaca S, Emul M, Kulac M, Yuksel S, Ozbulut O, Guler O, Gecici O. Temperament and character profile in patients with essential hyperhidrosis. *Dermatology* 2007; 214: 240–245.

18. Kaufmann H, Saadia D, Polin C, Hague S, Singleton A, Singleton A. Primary hyperhidrosis evidence for autosomal dominant inheritance. *Clin Auton Res* 2003; 13: 96–98.

19. Lin TS, Fang HY. Transthoracic endoscopic sympathectomy in the treatment of hyperhidrosis with emphasis on perioperative management (1360 case analyses). *Surg Neurol* 1999; 52: 453–457.

20. Iwase S, Ikeda T, Kitazawa H, Hakusui S, Sugenoya J, Mano T. Altered response in cutaneous sympathetic outflow to mental and thermal stimuli in primary palmoplantar hyperhidrosis. *J Auton Nerv Syst* 1997; 64: 65–73.

21. Ogawa T, Sugenoya J. Pulsatile sweating and sympathetic sudomotor activity. *Jpn J Physiol* 1993; 43: 275–289.

22. Senard JM, Simonetta-Moreau M, Tran MA. Blood pressure and heart rate variability in patients with essential hyperhidrosis. *Clin Auton Res* 2003; 13: 281–285.
23. Kaya D, Karaca S, Barutcu I, Esen AM, Kulac M, Esen O. Heart rate variability in patients with essential hyperhidrosis: dynamic influence of sympathetic and parasympathetic maneuvers. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 1–6.
24. Saglam M, Esen AM, Barutcu I, Karaca S, Kaya D, Karakaya O, Kulac M, Esen O, Melek M, Onrat E, Celik A, Kilit C. Impaired left ventricular filling in patients with essential hyperhidrosis: an echo-Doppler study. *Tohoku J Exp Med* 2006; 208: 283–290.
25. Esen AM, Barutcu I, Karaca S, Kaya D, Kulac M, Esen O, Karakaya O, Melek M, Onrat E, Celik A, Kilit C. Peripheral vascular endothelial function in essential hyperhidrosis. *Circ J* 2005; 69: 707–710.
26. Barutçu I, Karaca Ş, Esen AM, Kaya D, Kulaç M, Esen Ö, Melek M, Onrat E. Esansiyel Hiperhidrozlu Hastalarda P Dalga Süresi ve Dispersiyonu. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 13: 188–192.
27. Karaca S, Kulac M, Uz E, Barutcu I, Yilmaz HR. Is nitric oxide involved in the pathophysiology of essential hyperhidrosis? *Int J Dermatol* 2007; 46: 1027–1030.
28. Nejsum LN, Kwon TH, Jensen UB, Fumagalli O, Frokiaer J, Krane CM, Menon AG, King LS, Agre PC, Nielsen S. Functional requirement of aquaporin–5 in plasma membranes of sweat glands. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 511–516.
29. Nozaki K, Ishii D, Ishibashi K. Intracellular aquaporins: clues for intracellular water transport? *Pflugers Arch* 2008; 456: 701–707.
30. Ma L, Huang YG, He H, Deng YC, Zhang HF, Che HL, Tian JY, Zhao G. Postnatal expression and denervation induced up-regulation of aquaporin–5 protein in rat sweat gland. *Cell Tissue Res* 2007; 329: 25–33.
31. Warren R. Heymann. Treatment of hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 509–510.

32. Adar R, Kurchin A, Zweig A, Mozes M. Palmar hyperhidrosis and its surgical treatment: a report of 100 cases. *Ann Surg* 1977; 186: 34–41.
33. Nyamekye IK. Current therapeutic options for treating primary hyperhidrosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 571–576.
34. Ellis H, Scurr JH. Axillary hyperhidrosis - topical treatment with aluminium chloride hexahydrate. *Postgrad Med J* 1979; 55: 868–869.
35. Thomas I, Brown J, Vafaie J, Schwartz RA. Palmoplantar hyperhidrosis: a therapeutic challenge. *Am Fam Physician* 2004; 69: 1117–1120.
36. Klaber M, Catterall M. Treating hyperhidrosis. Anticholinergic drugs were not mentioned. *BMJ* 2000; 321: 703
37. Kim WO, Kil HK, Yoon DM, Cho MJ. Treatment of compensatory gustatory hyperhidrosis with topical glycopyrrolate. *Yonsei Med J* 2003; 44: 579–582.
38. Karakoc Y, Aydemir EH, Kalkan MT, Unal G. Safe control of palmoplantar hyperhidrosis with direct electrical current. *Int J Dermatol* 2002; 41: 602–605.
39. Naumann M, Lowe NJ, Kumar CR, Hamm H. Hyperhidrosis Clinical Investigators Group. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16 months: a prospective study. *Arch Dermatol* 2003; 139: 731–736.
40. Campanati A, Penna L, Guzzo T, Menotta L, Silvestri B, Lagalla G, Gesuita R, Offidani A. Quality-of-life assessment in patients with hyperhidrosis before and after treatment with botulinum toxin: results of an open-label study. *Clin Ther* 2003; 25: 298–308.
41. Karamfilov T, Konrad H, Karte K, Wollina U. Lower relapse rate of botulinum toxin A therapy for axillary hyperhidrosis by dose increase. *Arch Dermatol* 2000; 136: 487–490.
42. Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 488–493.

43. Naumann M, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: a randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2001; 323: 596–599.
44. Swartling C, Farnstrand C, Abt G, Stalberg E, Naver H. Side-effects of intradermal injections of botulinum A toxin in the treatment of palmar hyperhidrosis: a neurophysiological study. *Eur J Neurol* 2001; 8: 451–456.
45. Lowe NJ, Yamauchi PS, Lask GP, Patnaik R, Iyer S. Efficacy and safety of botulinum toxin type a in the treatment of palmar hyperhidrosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Dermatol Surg* 2002; 28: 822–827.
46. Breach NM. Axillary hyperhidrosis: surgical cure with aesthetic scars. *Ann R Coll Surg Engl* 1979; 61: 295–297.
47. Kim IH, Seo SL, Oh CH. Minimally invasive surgery for axillary osmidrosis: combined operation with CO2 laser and subcutaneous tissue remover. *Dermatol Surg* 1999; 25: 875–879.
48. Payne CM, Doe PT. Liposuction for axillary hyperhidrosis. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 9–10.
49. Bechara FG, Sand M, Moussa G, Sand D, Altmeyer P, Hoffmann K, Schmidt J. Treatment of unilateral compensatory sweating after endoscopical thoracic sympathectomy for general hyperhidrosis with botulinum toxin A. *Dermatol Surg* 2006; 32: 745–748.
50. Zacherl J, Imhof M, Huber ER, Plas EG, Herbst F, Jakesz R, Fugger R. Video assistance reduces complication rate of thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1177–1181.
51. Chiou SM, Chen SC. Sensitivity, specificity and predictive value of intra-operative elevation of hand temperature to ensure a successful T2-sympathectomy in patients with palmar hyperhidrosis. *Acta Neurochir* 1999; 141: 855–859.
52. Reisfeld R, Nguyen R, Pnini A. Endoscopic thoracic sympathectomy for hyperhidrosis: experience with both cauterization and clamping methods. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002; 12: 255–267.

53. Chuang KS, Liu JC. Long-term assessment of percutaneous stereotactic thermocoagulation of upper thoracic ganglionectomy and sympathectomy for palmar and craniofacial hyperhidrosis in 1742 cases. *Neurosurgery* 2002; 51: 963–970.
54. Fraga CG. Relevance, essentiality and toxicity of trace elements in human health. *Mol Aspects Med* 2005; 26: 235–244.
55. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology. *Copper Biomed Pharmacother* 2003; 57: 386–398.
56. Pinnell SR. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 1–19.
57. Trouba KJ, Hamadeh HK, Amin RP, Germolec DR. Oxidative stress and its role in skin disease. *Antioxid Redox Signal* 2002; 4: 665–673.
58. Arner ES and Holmgren A. Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase. *Eur J Biochem* 2000; 267: 6102–6109.
59. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. WB saunders company. 1999: 1029–1051.
60. Tapiero H, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. *Biomed pharmacother* 2003; 57: 399–411.
61. Lucaski HC. Magnesium, zinc and chromium nutriture and physical activity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 585–593.
62. Ishikawa Y, Cho G, Yuan Z, Skowronski MT, Pan Y, Ishida H. Water channels and zymogen granules in salivary glands. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 495–512.
63. Bobkowski W, Zachwieja J, Siwinska A, Mrozinski B, Bieniaszewska A, Maciejewski J. Influence of autonomic nervous system on electrolyte abnormalities in children with mitral valve prolapse. *Pol Merkur Lekarski* 2003; 14: 220–223
64. Meikle A, Milne B. Management of prolonged QT interval during a massive transfusion: calcium, magnesium or both? *Can J Anaesth* 2000; 47: 792–795.