

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ TIBBİ EKOLOJİ VE
HİDROKLİMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**Fibromiyalji Hastalarında
Balneoterapinin Beyin Derive Nörotrofik
Faktör ve İnsülin Benzeri Büyüme
Hormonu-1 Değerlerine Etkisi**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

EBRU ATMACA

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. NERGİS ERDOĞAN

İSTANBUL-2019

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ TIBBİ EKOLOJİ VE
HİDROKLİMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**Fibromiyalji Hastalarında
Balneoterapinin Beyin Derive Nörotrofik
Faktör ve İnsülin Benzeri Büyüme
Hormonu-1 Değerlerine Etkisi**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

EBRU ATMACA

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. NERGİS ERDOĞAN

İSTANBUL-2019

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazım sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

EBRU ATMACA

İTHAF

Çok sevdiğim aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince sağladığı ve sonrasında da sağlayacağını umduğum sosyal ve bilimsel katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Nergis Erdoğan'a,

Tecrübeleriyle ufkumu açan değerli hocam Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. M. Zeki Karagülle'ye ,

Emeği geçen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Arif Dönmez, Prof. Dr. Hatice Gürdal, Prof. Dr. Mine Karagülle'ye,

Katılımcıların değerlendirmelerini yapan, her aşamada her konuda bana destek olan asistan arkadaşım Dr. Hidayet Yücesoy'a,

Tezimin laboratuvar değerlendirmelerinde yardımcı olan Prof. Dr. Güher Saruhan Direskeneli ve Doç Dr. Pembe Sibel Yentur'a,

Çalışmamın istatistiksel değerlendirmesinde desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Halim İşsever ve Erkut Bolat'a,

Birlikte görev yaptığım Uzm. Dr. Sinan Kardeş, asistan arkadaşlarım, kıymetli hemşirelerimiz ve diğer klinik personeline,

İç Hastalıkları, Romatoloji, Dermatoloji, ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon rotasyonlarımda beraber görev aldığım hocalarım ve asistan arkadaşlarıma,

Çalışma için zaman ayıran tüm katılımcılara,

Hayatımın iyi kötü her anında yanımda olan aileme ve ailemin en yeni üyesi sevgili müstakbel eşime,

Teşekkür ederim.

Dr. Ebru ATMACA

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
İTHAF.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vii
GRAFİKLER LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xii
ÖZET	1
ABSTRACT.....	2
I. GİRİŞ VE AMAÇ	3
II. GENEL BİLGİLER.....	5
A. FİBROMİYALJİ SENDROMU	5
1. TANIM.....	5
2. TARİHÇE.....	5
3. SINIFLANDIRMA	5
4. EPİDEMİYOLOJİ.....	6
5. RİSK FAKTÖRLERİ.....	7
6. ETİYOPATOGENEZ	7
a) Santral Teoriler	7
b) Periferik Teoriler	9
7. KLİNİK BELİRTİLER	11
8. TANI	13
9. AYIRICI TANI	14
10. TEDAVİ.....	15
a) İlaç Dışı Tedavi Yöntemleri	15
b) İlaç Tedavisi.....	16
B. BALNEOLOJİ (TIBBİ HİDROLOJİ)	18
1. Balneolojik Kaynaklar.....	18
a) Balneolojik Sular	18
b) Peloidler.....	19

c)	Balneolojik Gazlar	20
2.	Balneolojik Tedavi Yöntemleri	20
a)	Balneoterapi.....	21
b)	Peloidoterapi.....	21
c)	Hidropinoterapi.....	22
d)	İnhalasyon Tedavisi	23
e)	İrrigasyonlar, Lavajlar	24
3.	Balneoterapinin Etkileri	24
a)	Termomineral Tam Banyoların Etkileri	24
b)	Peloidoterapinin Etkileri.....	27
4.	Balneolojik Tedavi Endikasyonları ve Kontrendikasyonları	28
5.	Balneolojik Tedavi Kontrendikasyonları	28
6.	Fibromiyalji Sendromu ve Balneolojik Tedaviler.....	30
7.	IGF-1	31
8.	BDNF	33
III.	GEREÇ VE YÖNTEM	36
A.	Çalışma dizaynı	36
B.	Katılımcılar.....	36
C.	Tıbbi Müdahaleler	39
1.	Hidroterapi	39
2.	Peloidoterapi.....	39
D.	Sonuç Ölçütleri ve Veri Toplama Araçları	41
1.	Sosyodemografik Veri Formu	41
2.	Görsel Analog Skala.....	41
3.	Revize Fibromiyalji Etki Anketi	42
4.	Beck Depresyon Ölçeği.....	42
5.	Kısa Form-36.....	42
6.	Laboratuvar İnceleme.....	43
E.	Körleme	43
F.	İstatistiksel Analiz.....	43
IV.	BULGULAR	45
A.	Sosyodemografik Özellikler.....	45
B.	Klinik ölçekler.....	49

1. Ağrı Değerlendirmesi	49
2. Hasta Global Değerlendirmesi	51
3. Doktor Global Değerlendirmesi	53
4. Revize Fibromiyalji Etki Anketi	55
5. Beck Depresyon Ölçeği.....	63
6. Kısa Form-36.....	65
a) Fiziksel Fonksiyon.....	65
b) Fiziksel Sınırlamalar.....	67
c) Vücut Ağrısı.....	69
d) Sosyal Fonksiyon.....	71
e) Ruhsal Sağlık	73
f) Ruhsal Sınırlamalar	75
g) Vitalite	77
h) Genel Sağlık Algısı.....	79
C. Laboratuvar Parametreleri.....	86
1. Beyin Derive Nörotrofik Faktör	86
2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1	88
V. TARTIŞMA.....	91
VI. KAYNAKLAR.....	101
VII. EKLER	120
VIII. ÖZGEÇMİŞ.....	142

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo II-1: Müller ve arkadaşlarının FMS sınıflandırması	6
Tablo II-2: FMS’de ayırıcı tanı	14
Tablo II-3: Sistemlere göre kaplıca tedavisi endikasyonları	29
Tablo IV-1: Grupların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması-1 (sayısal değişkenler).....	45
Tablo IV-2: Grupların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması-2 (sayısal değişkenler).....	46
Tablo IV-3: Grupların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması-3 (kategorik değişkenler).....	47
Tablo IV-4: Grupların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması-4 (kategorik değişkenler).....	48
Tablo IV-5: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ay AD-VAS puanları.....	49
Tablo IV-6: Kontrol grubu başlangıç, 12. gün, 1. ve 3. ay AD-VAS puanları.....	49
Tablo IV-7: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ay HGD-VAS puanları.....	51
Tablo IV-8: Kontrol grubu başlangıç, 12. gün, 1. ve 3. ay HGD-VAS puanları.....	51
Tablo IV-9: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ay DGD-VAS puanları	53
Tablo IV-10: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün, 1. ve 3. ay DGD-VAS puanları.....	53
Tablo IV-11: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ay R-FIQ-Fonksiyon puanları	55
Tablo IV-12: Kontrol grubu başlangıç, 12. gün, 1. ve 3. ay R-FIQ Fonksiyon puanları	55
Tablo IV-13: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ay R- FIQ Genel Etki puanları	57
Tablo IV-14: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün, 1. ve 3. ay R-FIQ Genel Etki puanları	57
Tablo IV-15: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ay R-FIQ Semptom puanları	59
Tablo IV-16: Kontrol grubu 12. gün, 1. ve 3. ay R- FIQ Semptom puanları	59
Tablo IV-17: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ay R-FIQ Toplam puanları	61
Tablo IV-18: Kontrol puanlarında 12.gün, 1. ve 3. ay grubu R-FIQ Toplam puanları	61
Tablo IV-19: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ay BDÖ puanları	63
Tablo IV-20: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün, 1. ve 3. ay BDÖ puanları	63
Tablo IV-21: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ay SF- 36 Fiziksel Fonksiyon puanları.....	65
Tablo IV-22: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün, 1. ve 3 ay SF-36 Fiziksel Fonksiyon puanları.....	65
Tablo IV-23: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ay SF-36 Fiziksel Sınırlamalar puanları...	67
Tablo IV-24: Kontrol grubu başlangıç, 12. gün, 1. ve 3. ay SF-36 Fiziksel sınırlamalar puanları	67
Tablo IV-25: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ay SF-36 Vücut Ağrısı puanları	69
Tablo IV-26: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün, 1. ve 3. ay SF-36 Vücut Ağrısı puanları	69
Tablo IV-27: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ay SF-36 Sosyal Fonksiyon puanları.....	71
Tablo IV-28: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün, 1. ve 3. ay SF-36 Sosyal Fonksiyon puanları.....	71
Tablo IV-29: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ay SF-36 Ruhsal Sağlık puanları.....	73
Tablo IV-30: Kontrol grubu başlangıç, 12. gün, 1. ve 3. ay SF-36 Ruhsal Sağlık puanları.....	73

Tablo IV-31: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ay SF-36 Ruhsal Sınırlamalar puanları	75
Tablo IV-32: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün, 1. ve 3. ay SF-36 ruhsal sınırlamalar puanları	75
Tablo IV-33: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ay SF-36 Vitalite puanları	77
Tablo IV-34: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün, 1. ve 3. ay SF-36 Vitalite puanları	77
Tablo IV-35: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ay SF-36 Genel Sağlık Algısı puanları.....	79
Tablo IV-36: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün, 1. ve 3. ay SF-36 genel sağlık algısı puanları	79
Tablo IV-37: Klinik ölçeklerin ölçümler arası kıyaslanması-1	81
Tablo IV-38: Klinik ölçeklerin ölçümler arası kıyaslanması-2	82
Tablo IV-39: Klinik ölçeklerin ölçümler arası kıyaslanması-3	83
Tablo IV-40: Klinik ölçeklerin ölçümler arası kıyaslanması-4	84
Tablo IV-41: Klinik ölçeklerin ölçümler arası kıyaslanması-5	85
Tablo IV-42: Tedavi grubu tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 3. ay BDNF değerleri (pg/ml)	86
Tablo IV-43: Kontrol grubu başlangıç, 12. gün ve 3. ay BDNF değerleri (pg/ml)	86
Tablo IV-44: Tedavi grubu tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 3. ay IGF-1 değerleri (ng/ml)	88
Tablo IV-45: Kontrol grubu başlangıç, 12. gün ve 3. ay IGF-1 değerleri (ng/ml)	88
Tablo IV-46: Laboratuvar ölçeklerin ölçümler arası kıyaslanması	90

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik IV-1: AD-VAS puanlarının zamana göre değişimi.....	50
Grafik IV-2: AD- VAS tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması ..	50
Grafik IV-3: HGD-VAS puanlarının zamana göre değişimi.....	52
Grafik IV-4: HGD-VAS tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması	52
Grafik IV-5: DGD-VAS puanlarının zamana göre değişimi.....	54
Grafik IV-6: DGD-VAS tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması	54
Grafik IV-7: R-FIQ-Fonksiyon puanlarının zamana göre değişimi	56
Grafik IV-8: R-FIQ Fonksiyon tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması	56
Grafik IV-9: R-FIQ Genel etki puanlarının zamana göre değişimi.....	58
Grafik IV-10: R-FIQ Genel etki tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması	58
Grafik IV-11: R- FIQ Semptom puanlarının zamana göre değişimi	60
Grafik IV-12: R- FIQ Semptom tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması	60
Grafik IV-13: R-FIQ Toplam te puanlarının zamana göre değişimi	62
Grafik IV-14: R- FIQ Toplam tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması	62
Grafik IV-15: BDÖ puanlarının zamana göre değişimi	64
Grafik IV-16: BDÖ tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması.....	64
Grafik IV-17: SF-36 Fiziksel Fonksiyon puanlarının zamana göre değişimi.....	66
Grafik IV-18: SF-36 Fiziksel Fonksiyon tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması	66
Grafik IV-19: SF-36 Fiziksel sınırlamalar puanlarının zamana göre değişimi	68
Grafik IV-20: SF-36 Fiziksel Sınırlamalar tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması	68
Grafik IV-21: SF-36 Vücut Ağrısı puanlarının zamana göre değişimi	70
Grafik IV-22: SF- 36 Vücut Ağrısı tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması	70
Grafik IV-23: SF-36 Sosyal Fonksiyon puanlarının zamana göre değişimi.....	72
Grafik IV-24: SF- 36 Sosyal Fonksiyon tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması	72
Grafik IV-25: SF-36 Ruhsal Sağlık puanlarının zamana göre değişimi.....	74

Grafik IV-26:SF-36 Ruhsal Sağlık tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması	74
Grafik IV-27: SF-36 Ruhsal Sınırlamalar puanlarının zamana göre değişimi	76
Grafik IV-28: SF 36- Ruhsal Sınırlamalar tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması	76
Grafik IV-29: SF-36 Vitalite puanlarının zamana göre değişimi	78
Grafik IV-30: SF-36 Vitalite tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması	78
Grafik IV-31: SF-36 Genel Sağlık Algısı puanlarının zamana göre değişimi.....	80
Grafik IV-32: SF-36 Genel Sağlık Algısı tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması	80
Grafik IV-33: BDNF tedavi öncesi/başlangıç, tedavi sonrası/12.gün ve 3. ay değerlerinin değişimi...	87
Grafik IV-34: BDNF tedavi sonrası/12.gün ve 3. ay değerlerinin tedavi öncesi/başlangıca göre farklarının gruplar arası karşılaştırılması.....	87
Grafik IV-35: IGF-1 tedavi öncesi/başlangıç, tedavi sonrası/12.gün ve 3. ay değerlerinin değişimi ...	89
Grafik IV-36: IGF-1 tedavi sonrası/12.gün ve 3. ay değerlerinin tedavi öncesi/başlangıca göre farklarının gruplar arası karşılaştırılması.....	89

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil III-1: Çalışma Algoritması	38
Şekil III-2: İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı Balneolojik Tedavi Ünitesi'ndeki hidroterapi havuzunun bir fotoğrafı.....	40



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ACR: Amerikan Romatoloji Derneği

AD-VAS: Görsel Analog Skala ile Ağrı Değerlendirmesi

APS: Amerikan Ağrı Derneği -American Pain Society

AWMF: Alman Bilimsel Tıp Derneği -Association Of The Scientific Medical Societies

BDNF: Beyin Derive Nörotrofik Faktör

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

BDT: Bilişsel Davranışçı Terapi

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

Ca⁺²: Kalsiyum

Cl⁻: Klorür

CO₂: Karbondioksit

CPS: Kanada Ağrı Derneği-Canadian Pain Society

DGD-VAS: Görsel Analog Skala ile Doktor Global Değerlendirilmesi

DNA: Deoksiribonükleik asit

EULAR: Avrupa Romatizma Derneği, European League Against Rheumatism

FMS: Fibromiyalji Sendromu

GABA: Gama-Aminobutirik Asit

H₂S: Kükürt Gazı

HCV: Hepatit C Virüsü

HGD-VAS: Görsel Analog Skala ile Hasta Global Değerlendirmesi

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

HPA: Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal

Hsp: Isı Şoku Proteinleri -Heat Shock Proteins

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Hormonu/ Faktörü -1, Insulin-Like Growth Factor-1

IL: İnterlökkin

IL-1Ra: İnterlökkin-1 Reseptör Antagonisti

ISMH: Tıbbi Hidroloji Ve Klimatoloji Uluslararası Derneği – International Society of Medical Hidrology and Climatology

İÜ İTF TEHK AD: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı

Mg⁺²: Magnezyum

Na⁺: Sodyum

NaCl :Sodyum Klorür

NMDA: N- Methyl-D- Aspartik Asit

NSAII: Non-Steroidal Anti-İnflamatuvar İlaç

PCO₂: Parsiyel Karbondioksit Basıncı

PO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı

REM: Rapid Eye Movement

R-FIQ: Revize Fibromiyalji Etki Anketi

S₂⁻²: Kükürt

SF-36: Kısa Form-36

SNRI: Selektif Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri

SO₄⁻²: Sülfat

SP: P Maddesi, Substans P

SSS: Semptom Şiddet Skoru -Symptom Severity Score

TNF-A: Tümör Nekroz Faktör-Alfa

TRH: Tirotropin Salgılayıcı Hormon

Trk: Tropomiyozin- İlişkili Kinaz

TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon

VAS: Visual analog scale- Görsel Analog Skala

WPI: Fibromiyalji Semptomları Yaygın Ağrı İndeksi -Widespread Pain Index

°C: Santigrad Derece

5-HIAA: 5-Hidroksi İndol Asetik Asit



ÖZET

Atmaca E. Fibromiyalji hastalarında balneoterapinin Beyin Derive Nörotrofik Faktör ve İnsülin Benzeri Büyüme Hormonu 1 değerlerine etkisi; randomize tek kör çalışma. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji AD. Uzmanlık tezi. İstanbul. 2019.

Amaç: Fibromiyalji hastalarında balneolojik tedavinin klinik parametreler ve Beyin Derive Nörotrofik Faktör(BDNF) ve İnsülin Benzeri Büyüme Hormonu-1(IGF-1) değerlerine etkisini araştırmak.

Gereç:ACR 2010 tanı kriterlerine göre fibromiyalji sendromu tanısı almış ve farmakolojik tedavi altındaki 80 kadın hasta tedavi (40) veya kontrol (40) grubuna rastgele atanmıştır. Tedavi grubundan dört hasta ve kontrol grubundan beş hasta randomizasyondan sonra çeşitli nedenlerle çalışmadan ayrılmıştır.

Tedavi grubuna 10 seans, 20 dakika 36-38°C’de hidroterapi ve takiben servikal bölgeye 20 dakika 45°C’de peloid paket uygulanmıştır. Kontrol grubuna balneolojik tedavi verilmemiştir.Değerlendirmeler başlangıçta, 12. günde 1. ve 3. ayda, çalışma kollarına kör bir doktor tarafından yapılmıştır. Klinik değerlendirmede Görsel Analog Skala (VAS)ile ağrı (AD-VAS), hasta ve doktor genel değerlendirmeleri (HGD-VAS ve DGD-VAS), Revize Fibromiyalji Etki Anketi (R-FIQ), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Sağlık Anketi KısaForm-36 (SF-36) kullanılmıştır. BDNF ve IGF-1 seviyeleri başlangıç, 12. gün ve 3. ayda ölçülmüştür.

Bulgular:Tedavi grubunda takiplerde AD-VAS, HGD-VAS, DGD-VAS, R-FIQ, BDÖ ve SF-36 parametrelerinde istatistiksel anlamlı iyileşme izlendi. Tedavi grubunda BDNF seviyelerinde 3. ayda tedavi öncesine göre anlamlı azalma izlenmiştir. Tedavi grubunda IGF-1 seviyelerinde tedaviden hemen sonra tedavi öncesine göre anlamlı artış saptanmıştır.

Sonuç: Balneolojik tedavinin FMS'de klinik parametrelerde iyileşme, semptom şiddeti ile pozitif korele olduğu gösterilen BDNF düzeyinde azalma ve semptom şiddeti ile negatif korele olduğu gösterilen IGF-1 düzeyinde artış sağladığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji sendromu, Balneolojik tedavi, Ağrı, BDNF, IGF-1

ABSTRACT

Atmaca E. The effect of balneotherapy on clinical symptoms and serum BDNF and IGF-1 levels in fibromyalgia patients; a randomized controlled single blind study. Istanbul University Istanbul Medical Faculty, Department of Medical Ecology and Hydroclimatology. Medical Specialty Thesis. Istanbul. 2019.

Aim: To observe the effect of balneological treatment on clinical symptoms and changes of serum Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Insulin Like Growth Factor-1 (IGF-1) levels in fibromyalgia patients.

Material and Method: 80 women diagnosed fibromyalgia syndrome according to the ACR 2010 diagnostic criteria and under pharmacological treatment were randomly assigned to treatment (40) or control (40) groups. Four patients from the treatment group and five from the control group were dropped out from the study with different reasons after randomization.

The patients in the treatment group received 10 hydrotherapy at 36-38°C for 20 minutes a day, and afterwards mud-pack treatment on cervical region at 45°C. Control group did not receive balneological treatment. The evaluations were performed at the beginning, 12th day and 1st and 3rd month by a physician who blinded to study arms. Visual Analog Scale (VAS) for pain (AD-VAS), patient and doctor global evaluations (HGD-VAS and DGD-VAS), revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (R-FIQ), Beck Depression Inventory (BDI), health survey Short Form-36 (SF-36) parameters used in clinical evaluation. Brain Derive Neurotrophic Factor and Insulin-Like Growth Factor-1 levels were measured at baseline, 12th day and 3rd month.

Results: In the treatment group, statistically significant improvement was observed in AD-VAS, HGD-VAS, DGD-VAS, R-FIQ, BDI and SF-36 parameters. There was a significant decrease in BDNF levels in the treatment group at the third month. There was a significant increase in IGF-1 levels in the treatment group after treatment.

Conclusion: Balneological treatment has been shown to improve clinical parameters in FMS, decrease in BDNF level which is shown to correlate positively with severity of certain symptoms and increase IGF-1 level which is shown to correlate negatively with severity of particular symptoms.

Key words: Fibromyalgia syndrome, Balneological treatment, Pain, BDNF, IGF-1

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji sendromu (FMS) kronik yaygın ağrı ile karakterize eklem dışı bir hastalıktır. Kronik yorgunluk, uyku bozukluğu, bilişsel şikayetler, baş ağrısı, karın ağrıları, kramplar gibi fiziksel ve depresyon gibi psikolojik bozukluklar diğer semptomlarıdır. Sıklıkla etkilenenler 30-50 yaş arası kadınlar olsa da prevalans tüm toplumda ortalama %2.7 olarak saptanmıştır (1). Kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha sık görülmektedir. Etiyopatogenezi net olarak açıklanamamıştır. Nöroendokrin ve otonomik sinir sistemi dâhil olmak üzere birçok sistemde bozukluk, genetik faktörler, psikososyal değişkenler ve çevresel stres faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir(2). FMS'nin hayati tehlike içermediği ve kalıcı hasarlar bırakmadığı bilinse de semptomların günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesi üzerine etkileri derindir (3).

FMS için küratif bir tedavi yöntemi bilinmediğinden, farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemlerle semptomların azaltılması amaçlanmaktadır. Kısa vadede farmakoterapinin etkinliği gösterilmiş olsa da, uzun vadede non-farmakolojik tedavi yöntemlerinin daha etkili olduğuna dair genel bir kabul vardır (4). Non-farmakolojik tedavi; hasta eğitimi, bilişsel davranışçı tedaviler, egzersiz, sıcak-soğuk uygulamaları, balneolojik tedavi, elektroterapi ve diğer yöntemlerden oluşur(5).

Balneolojik tedavi; termal ve/veya mineralli suların, peloidlerin ve gazların banyo, içme, paket, sarma, tampon, inhalasyon ve irrigasyon gibi yöntemlerle, kişiye özel belirlenen dozlarla, belirli aralıklarla seri halde yinelenerek kullanılmasıyla, belirli bir zaman diliminde ve kür tarzında kaplıcalarda, termal tesislerde veya sağlık kuruluşlarındaki balneolojik birimlerde veya evde gerçekleştirilen tedaviler olarak tanımlanmaktadır(6). Son yıllarda FMS'de balneolojik tedavinin etkisini irdeleyen meta-analizlerde ağrı, hassas nokta sayısı ve yaşam kalitesi ölçeklerinde anlamlı iyileşmeler sağladığı gösterilmiş ancak ağrıdaki azalmaya aracılık eden mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır(7).

FMS kronik ağrılı bir durumdur ve ağrının kronikleşmesinde santral sensitizasyon mekanizmasının görev aldığı düşünülmektedir. Beyin Derive Nörotrofik Faktör'ün (BDNF) bu mekanizmalarla ağrıya neden olduğu düşünülmektedir. Şöyle ki; ağrılı uyarının işlendiği önemli noktalardan biri spinal korddaki arka boynuzdur. BDNF spinal kordda primer afferent terminallerden salınır, N- methyl-d- aspartik asit (NMDA) reseptörlerinin fosforillenmesine ve potensiyalizasyonuna yol açar ki bu BDNF aracılı santral sensitizasyonun olası bir

mekanizmasıdır(8). Çalışmalarda BDNF'nin fibromiyalji hastalarında beyin omurilik sıvısı(BOS), serum ve plazmada sağlıklı kişilerden yüksek seviyelerde saptanmıştır. BDNF ağrı eşiğindeki düşüklük ve depresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(9,10). Kaplıca tesislerinde balneoterapi alan fibromiyalji tanılı hastalarda tedavi sonunda BDNF düzeyinin ve ağrı şiddetinin azaldığına ilişkin yayınlar mevcuttur(11).

Fibromiyalji hastalarında büyüme hormonu (Growth hormone-GH) ile ilişkili bozukluklar olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. İnsülin benzeri büyüme hormonu-1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, Insulin-Like Growth Factor-1/IGF-1) büyüme hormonunun anabolik etkisine aracılık eden ana mediyatördür. Fibromiyalji hastalarının yaklaşık %30'unda kan IGF-1 düzeyleri sağlıklı kişilere göre düşük saptanmıştır(12). Hatta FMS hastalarına egzojen GH verilmesiyle klinik durumda iyileşme sağlandığı gösterilmiştir(13). Fibromiyalji hastalarında egzersiz tedavisi ile IGF-1 düzeylerinde artış saptanmış ve bu artışın yorgunluk hissinde azalma ile orantılı olduğu anlaşılmıştır(14).

Çalışmamıza hastane koşullarında yapılacak olan hidroterapi ve peloid paket uygulamasının fibromiyaljili hastalarda klinik duruma ve serum IGF-1 veBDNF düzeylerine etkisini araştırmayı amaçladık. Çünkü günümüz koşullarında, özellikle çalışan insanların kaplıca tesislerinde birkaç haftalık sürelerle konaklayarak tedavi olanağı bulmaları zordur. Çalışmamız fibromiyaljili hastalarda bu tedavinin etkinliğini ortaya koyduğu takdirde toplumda sıklığı yüksek olan FMS'li hastalara ikamet ettikleri şehirde, ulaşabilecekleri ve etkinliği bilimsel yöntemlerle saptanmış bir tedavi olanağı sağlanacaktır. Ayrıca patogenezinde BDNF yüksekliği ve IGF-1 düşüklüğünün yer aldığı yaşlanma, şizofreni gibi hastalık ve durumlarda, çocuklarda büyüme sorunlarında, balneojik tedavi endikasyonlarının genişlemesine dolayısıyla insan sağlığına katkı yapabilecektir.

II. GENEL BİLGİLER

A. FİBROMİYALJİ SENDROMU

1. TANIM

Fibromiyalji sendromu (FMS), kronik yaygın ağrı ile karakterize eklem dışı bir hastalıktır(1). Yorgunluk, depresyon, anksiyete, uyku düzensizliği, baş ağrısı,değişkenbarsak alışkanlığı, karın ağrısı ve sık idrara çıkma gibi yakınmalar diğer semptomlardır (15).

2. TARİHÇE

Fibromiyalji terimi nispeten yeni olmakla birlikte, bu klinik durum çok uzun zamandır tıp literatüründe tarif edilmiştir. 18. yüzyıl itibariyle hekimler eklem ve eklem dışı olmak üzere romatizmal hastalıkları sınıflara ayırarak, kas iskelet sistemi üzerinde deformasyon yaratmayan ağrılı bozukluklarını kas romatizması diye adlandırmışlardır. Hench, 1976 yılında ilk kez Fibromiyalji Sendromu adını kullanmıştır. "Fibromiyalji tanı kriterleri" 1981'de Smythe ve arkadaşları tarafından oluşturulmuş, 1990 yılında Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) kriterleri geliştirilmiştir(16).Günümüzde ise ACR 2010 tanı kriterleri kullanılmaktadır(17-19).

3. SINIFLANDIRMA

FMS primer ve sekonder olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmaktadır.Vakaların yaklaşık %80'ini oluşturan primer FMS'de altta yatan organik bir neden bulunmazken, sekonder FMS'de diğer hastalıklar eşlik eder. Daha sonra başka sınıflamalar ortaya konmuş olsa da yaygın olarak kullanılan sınıflandırma, Müller ve arkadaşlarının klinik semptom ve bulgular esas alınarak yaptıkları sınıflandırmadır (20)(Tablo2-1).

Berenguer ve arkadaşları 2008 yılında dört alt küme oluşacak şekilde farklı bir fibromiyalji sınıflaması yapmıştır. Bu sınıflamada hem primer hem de sekonder FMS hastalarını kapsayan bir sınıflama ile; başka hastalıklara eşlik etmeyen; romatolojik veya otoimmün kronik hastalıklarla birlikte görülen; ağır psikiyatrik hastalıklarla birlikte görülen; simüle edilen FMS olarak gruplandırmışlardır (21).

Tablo II-1: Müller ve arkadaşlarının FMS sınıflandırması

Gruplar	Özellik
Grup 1	Ağrı duyarlılığında artış ile karakterize fibromiyalji, ilişkili psikiyatrik hastalık yok
Grup 2	Fibromiyalji ve kronik ağrıya bağlı depresyon birlikteliği
Grup 3	Fibromiyalji ve depresyon birlikteliği
Grup 4	Somatizasyon bozukluğuna bağlı fibromiyalji

4. EPİDEMİYOLOJİ

FMS ile ilgili insidans çalışmalarının sayısı oldukça azdır. Kronik yaygın ağrının ve diğer FMS semptomlarının başlangıç zamanı hastalar tarafından net olarak belirtilmediğinden, FMS’de insidans değil prevalans bildirilmesinin daha doğru olduğu belirtilmektedir(22).

ACR 1990,2010 ve modifiye 2010 sınıflandırmalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada FMS prevalansı sırasıyla %1,7,%1,2 ve %54 bulunmuştur(23). 2013 yılında yapılan bir çalışmada ACR 2010 tanı kriterlerine göre FMS global ortalama prevalans %2,7 olarak saptanmıştır. Amerika’da ortalama %3,1, Avrupa’da %2,5, Asya’da %1,7 olarak saptanmakla beraber kadınlarda prevalans %4,2 iken erkeklerde %1,4 ve kadın:erkek oranı 3:1 olarak saptanmıştır(1).

FMSen sık 20-64 yaşlar arasında görülür (24). Ülkemizde Diyarbakır'dayapılan bir çalışmada FMS prevalansı %8,8 olarak bildirilmiş,kadınlarda erkeklerden 2,45 kat, kentsel yörelerde kırsal yörelere göre 2,3 kat daha fazla saptanmıştır (25).Trabzon'da 20-64 yaş arası toplam 1930 kadının katılımı ile gerçekleştirilen bir çalışmada FMS prevalansı %3,6bulunmuştur(26). Yine ülkemizde 2016 yılında yapılan bir çalışmada 65-80 yaş arasında 100 katılımcılı bir araştırmada %31 oranında FMS saptanmıştır (27).

5. RİSK FAKTÖRLERİ

FMS'de kesin olarak belirlenmiş risk faktörleri ileri yaş ve kadın cinsiyettir (22). Hastaların %75-95'ni kadınlar oluşturmaktadır(24). Ayrıca düşük eğitim düzeyi olan ve düşük sosyoekonomik koşullarda yaşayan kişilerde, kırsal bölgede yaşayanlarda, dullarda ve obez kişilerde daha sık görülür(1,26,27). Ülkemizde FMS prevalansının yaşla arttığı bildirilmiştir (27).

6. ETİYOLOGENEZ

FMS'nin etiolojisiyle ilgili birçok çalışma yapılmış ancak kesin bir sonuca varılamamıştır. Santral ve periferik sinir sistemi de dahil olmak üzere birçok mekanizmadaki bozuklukla birlikte ailesel ve genetik faktörlerin de etkisinin olabileceği düşünülmektedir(2, 28,29).

a) Santral Teoriler

Nöroendokrin Bozukluklar: FMS'li hastaların BOS'unda serotonin, norepinefrin ve dopamin gibi major metabolit düzeylerinin azaldığını buna karşılık glutamat ve P Maddesi (Substans P- SP) düzeylerinin ise arttığını gösterilmiştir. glutamat ve SP'nin yüksekliği ile serotonin düzeyindeki düşüklüğün de santral sensitizasyona neden olarak FMS'li hastalarda anormal ağrı iletimine ve algılanmasına yol açtığı düşünülmektedir (30,31).

Derin uykuda ve ağrının algılanmasında görev alan serotonin, prekürsörü triptofan ve metaboliti 5-hidroksi indol asetik asitin (5-HIAA) düzeylerinin FMS'de SP yüksekliği ile birlikte 5-HIAA konsantrasyonlarındakidüşüklük ağır uyku bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur(32). Glutamatın artmış düzeylerinin hem kendi reseptörü, hem de SP gibi nöropeptidler üzerinden santral sensitizasyon ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir(30,33).

FMS'nin kadınlarda daha sık görülmesi dikkatleri seks hormonlarına yöneltmiş ve östrojen ile SP ve serotonin arasında bir ilişkinin bulunduğu ve serotoninle SP'nin beyinde östrojen tarafından modüle edildiği gözlemlenmiştir (34).

Uyku Bozuklukları: FMS hastalarının yaklaşık %80'inde uyku problemlerine rastlanır. Dinlendirmeyen uyku, dinlenmeden uyanma, kötü uyku kalitesi, sık uyanma hastaların tariflediği uyku problemleridir (35). FMS'de yaşam kalitesinin değerlendirilmesi üzerine yapılan çalışmada %71,3 oranında yorgun uyanma şikâyeti belirlenmiş ve yaygın ağrıyla arasında ilişki tespit edilmiştir (36).

FMS hastalarında ağrı, ağrı hassasiyeti veya yorgunluğun uyku kalitesi ile ilintili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bunun sebebinin FMS hastalarında görülebilen alfa-delta non- Rapid Eye Movement (REM) uyku bozuklukları olduğu düşünülmektedir(37-39).

Geç kronobiyolojik özellikler gösteren kişilerde, FMS semptomlarının daha şiddetli görülmesi fibromiyaljiye sirkadiyen ritim değişikliklerinin etkisi olduğunu düşündürmektedir(40).

Psikolojik Bozukluklar ve Posttravmatik Stres:FMS hastalarında depresyon, anksiyete, stress bozukluğu ve kognitif fonksiyonlarda (dikkat, hafıza, konsantrasyon) bozukluklara sıkça rastlanır (41,42). FMS’de depresyon düzeyinin klinik parametrelerle ilişkisi araştırıldığında, depresif belirti şiddeti ve ağrı şiddeti doğrudan ilişkili bulunmuştur. FMS’de sağlıklı kişilere göre fiziksel özrürlülük düzeyi benzer olduğu halde depresyon düzeyi yüksek saptanmıştır. Bu da depresyonun daha çok kronik ağrıyla ilişkisini düşündürmektedir(43).

Ayrıca FMS tanısı alan bireylerin büyük kısmında çocukluk döneminde cinsel şiddete maruz kalma hikâyesi olduğu bildirilmiştir (44).

Santral Sensitizasyon:Ağrı eksternal ve internal tehlikelere karşı esansiyel fizyolojik bir yanıttır. Duyu nöronlarının yüksek eşikli nosiseptör terminallerinin, yoğun yada iritan ağrılı uyaranlarla uyarılmasıyla başlar ve hem rahatsız edici ağrı hissini hem de koruyucu motor yanıtları kapsar. Klinik ağrı ise ağrılı uyaranın anında tespiti ve reaksiyonundan çok farklı olarak; hem devam eden ağrıyı hem de doku hasarında nöron hasarı varlığında hatta bazen hiçbir periferik patoloji yokken ağrıya duyarlılığın gelişmesidir. Tüm bu durumlarda ağrının belirgin özelliği; ağrının santral sinir sisteminde işlenmesinin değişmesi, bazı özel nöral ağlarda artmış eksitasyon yada azalmış inhibisyona neden olan amplifikasyonla santral sensitizasyon oluşmasıdır. Santral sensitizasyonun anlaşılması, süregelen ağrılı klinik durumları anlamakta fayda sağlayacaktır(45).

Nosiseptörler hücre gövdeleri arka boynuz ganglionunda bulunan serbest sinir uçlarıdır ve doku hasarı oluşturabilecek zararlı uyaran varlığında aktive olarak uyarıyı sinir impulsuna dönüştürür ve ağrı sürecini başlatırlar(32). Tekrarlayan ağrılı uyaran sonucunda adaptasyon (ağrı cevabının azalması) veya sensitizasyon (ağrı cevabının artması) gelişmekte ve bu olaya plastisite denmektedir. Tekrarlayan veya sürekli ağrılı uyaran, uzamış veya güçlü arka boynuz nöron aktivitesine neden olarak nöronların ağrılı uyarana verdikleri cevabın şiddetinin artmasına ve santral sensitizasyon sürecinin başlamasına neden olmaktadır(32). Bu süreçte

hafıza fonksiyonunda da kullanılan NMDA reseptörleri görev alır. Santral sensitizasyon periferik inputların etkisini artırır böylece perifer dokulardan gelen ve şiddeti eşik değerin altındaki uyarılar nöronlarda aktivasyona neden olabilir. Bu değişikliklerle zararsız mekanik uyarılar dahi nosiseptif yollara iletilir (taktil allodini), duyarlılığın hasarlanan bölgeden sağlıklı bölgelere yayılmasına (sekonder hiperaljezi) ve tekrarlayan uyarılara artmış yanıtın (temporal summasyon) gelişmesine neden olur (45).

Temporal sumasyonu açıklamak gerekirse arka boynuzda C lifleri ile ardışık olarak taşınan uyarılar, zamanla bu uyarılara verilen yanıtın belirginleşmesine yol açarak voltaj bağımlı kalsiyum (Ca) kanallarının (Voltage-Gated Calcium Channel, VGCC) aracılığıyla SP, glutamat gibi nörotransmitterlerin salınımına neden olmaktadır. Eğer periferden gelen sinyaller kronikleşirse glutamat fazla miktarda salınmakta ve sinyal gelişi kesilse bile postsinaptik sinir ucu spontan aktivite göstererek santrale ağrı sinyalleri göndermeye devam etmektedir. Bu olaya diğer bir adıyla *wind-up* fenomeni denmektedir (46). *Wind-up* fenomeni eşit yoğunluktaki ardışık uyarılar sonrasında sağlıklı bireylerde de görülebilir ancak FMS'li hastalarda daha yoğun ve abartılı şekilde ortaya çıkar. İnce miyelinli nosiseptif nöronlardan sentezlenen ve spinal korda salınan BDNF'nin de santral amplifikasyonda rolü olduğu düşünülmektedir (30).

FMS, irritabl barsak sendromu, baş ağrısı, migren, temporomandibular bozukluklar, miyofasial ağrı sendromu, huzursuz bacak sendromu, uykuda periyodik ekstremiteler hareketleri, primer dismenore, kadın üretral sendromu / interstisyel nefrit, posttravmatik stress bozukluğu gibi durumlar santral sensitizasyon sendromları içinde yer almaktadır (47)

b) Periferik Teoriler

Endokrin bozukluklar: FMS patogenezinde hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aks fonksiyon bozukluğunun rol oynayabileceğini düşünülmektedir. HPA aksı strese karşı yanıtta önemli bir rol oynamaktadır. FMS hastalarında kortizolün normal diüurnal paternden uzaklaşarak zamandan bağımsız salındığı, sağlıklı kişilerden daha düşük düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Kortizol seviyeleri, derin depresyonu, ciddi yorgunluk şikayeti ve uyku bozukluğu olan FMS hastalarında daha düşüktür. Kortizol düzeyi ile hassas nokta sayısı arasında negatif bir ilişki bulunduğu belirtilmiştir (48,49).

Bir diğer nokta da inflamasyonun da dâhil olduğu durumlarda kortizol ve katekolaminlerin santral ve periferik ağrı duyusunun değerlendirildiği süreçlerde düzenleyici rolünün olmasıdır (50).

Balneoterapinin kortizol değerlerini etkileyerek strese karşı faydalı bir müdahale olarak değerlendirilebileceği sistemik derlemelerde ortaya konmuştur(51).

FMS’de ayrıca tirotropin salgılayıcı hormona (TRH) yanıt olarak tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve tiroid hormonlarının sekresyonlarının beklenenden az olması TRH’ye hipofizer yanıtın azaldığını göstermektedir (34).

Kas dokusu ve fonksiyon bozuklukları: Hastaların kas dokusunda SP yüksekliği, kas fibrillerinde Deoksiribonükleik Asit (DNA) fragmentasyonu, kutanöz dokuda interlökin-1 (IL-1) yüksekliği ve kas perfüzyon bozukluğu saptanmıştır (52).

FMS’li hastaların %55,4’ünde DNA fragmentasyonu, mitokondri sayısı ve büyüklüklerinde belirgin azalma saptanmış ve bunun sürekli nosiseptif uyarı sonucunda oluşan devamlı fokal kontraksiyonun sonucunda geliştiği düşünülmüştür (53).

FMS hastalarının kas biyopsilerinde inflamasyona rastlanmamış, hafif kas lezyonları haricinde dejenerasyon ve rejenerasyon bulguları saptanmamıştır. Biyopsilerde göze çarpan en önemli bulgu lokal anoksi olduğundan, kapiller mikrosirkülasyon bozukluğu üzerinde durulmuştur. Elektron mikroskopisinde ise en dikkat çekici lezyonlar, Z bant ve mitokondrilerde yapısal anormallikler ile nükleer delesyonlardır(54).

Otonomik disfonksiyon: Birçok çalışmada fibromiyaljide otonomik disfonksiyon ve sempatik hiperaktivitenin etkisiyle ilgili sonuçlar bildirilmesiyle beraber hem parasempatik hem de sempatik sistemde disfonksiyon olduğu düşünülmektedir(55,56). Fibromiyalji hastaları üzerinde uygulanan otonomik reaktivite testleri sonucunda ‘*defective vascular end organ*’ yanıtı görmüşlerdir. Periferel yüksek sempatik aktivitenin sonucunda oluşan bölgesel iskemi yaygın ağrıya sebep olmaktadır(55).

FMS’de kronik bir otonom sinir sistemi hiperaktivitesi olmasına rağmen strese karşı sempatik cevap yetersizdir. FMS kliniğinde sempatik hiperaktivite belirtileri görülmesi, sempatolitik tedaviye yanıt vermesi ve norepinefrin enjeksiyonu ile alevlenmesi otonomik disfonksiyon hipotezini desteklemektedir (2,57). Ayrıca FMS hastalarında sağlıklı kişilere göre idrarda atılan katekolamin miktarının daha düşük, kalp hızlarının daha yüksek ve hipotansiyonun daha sık saptanmış olması yine otonomik disfonksiyon teorisini destekleyen bulgulardır (58,59).

İmmün disfonksiyon, sitokinler ve enfeksiyonlar: FMS’nin immün aracılı bir bozukluk olduğuna dair zayıf da olsa kanıtlar vardır. Sitokinler akut ve kronik ağrının

oluşumunda önemli rol almaktadır. Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF-a), IL-1, IL-6 ve IL-8; HPA'da değişikliklere aracılık ederek hiperaleji, allodini, yorgunluk, ağrı, uyku, anksiyete ve kognitif bozukluklarasebep olmaktadır. FMS'de sitokinlerle ilgili yapılan çalışmalarda sağlıklı kişilere göre serumda İnterlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra), IL-6, IL-8 de yükseklik gözlemlenmiştir. Yardımcı T hücrelerinden salınan IL-4, IL-5 ve IL-13 düzeyleri de düşük saptamıştır(60-64).

Hepatit Cvirüsü (HCV),insan immün yetmezlik virüsü (HIV), parvo, koksaki virüsü enfeksiyonlarından sonra, Lyme hastalığı geçiren kişilerde FMS vakaları kaydedilmiştir. Bu tür enfeksiyonların immün veya inflamatuvar süreci başlatabileceği bildirilmiştir (65, 66).

7. KLİNİK BELİRTİLER

FMS de karakteristik şikâyet kronik yaygın kas ağrıları olmakla beraber bir çok şikâyet ağrıya eşlik eder. Yaygın kas ağrıları bilateral ve bel hizasının hem altında hem üstünde görülür ancak başlangıçta sıklıkla boyun ve omuzlarda sınırlıdır. Hastalar şikâyetlerini 'Her yerim ağrıyor' şeklinde ifade ederler. Tipik olarak kas ağrıları tarifleseler de eklemlerinde ağrı ve hatta şişme şikâyeti sıktır. Ancak kas iskeletsistemi muayeneleri normaldir (67).

Yorgunluk FMS'nin kardinal bulgularından biridir(68). Hastalarının üçte birine yakın kısmında ana şikâyet olabilen yorgunluk, hastalar tarafından bitkinlik olarak da tariflenebilir(69). Hatta FMS hastalarında fiziksel aktivitenin kısıtlanmasının ağrı ile değil yorgunluk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(70).

FMS hastaları tarafından oldukça sık dile getirilen bir diğer şikâyet uyku bozukluklarıdır. Uykubozuklukları ile ağrı arasında yakın ilişki vardır ve bu ilişki çift yönlüdür; ağrı uyku kalitesini bozar, uyku bozuklukları da ağrıyı artırır. Hatta FMS vakalarının üçte ikisinde nedenin uyku bozukluğu olduğu düşünülmektedir. Ağrı ile uyku bozuklukları arasındaki bu kısır döngü anksiyete gibi diğer semptomların oluşmasına ve şiddetlenmesine yol açabilir (71). Hastalar uykuya dalmakta güçlük, gecebirçok kez uyanmak ve sabahları dinlenmemiş uyanmaktan şikâyetçidir. Klinik belirtilerin süresi, belirtilerin şiddeti ve sedanter yaşam tarzı FMS'li hastalarda uyku kalitesini olumsuz yönde etkiler(72).

Bilişsel şikâyetler FMS hastalarında yaygındır. Sis anlamına gelen '*fibro fog*' olarak da tariflenebilir. Hastalar tipik olarak dikkat dağınıklığı ve hızla düşünce değiştirmenin gerektiği işleri yapamadıklarından şikâyetçidir(73). Fibromiyalji kognitif fonksiyonun tüm alanlarında önemli ve negatif etkiye sahiptir. En büyük etki inhibitör kontrol mekanizmaları, kısa ve uzun süreli hafızadadır (74).

Depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik semptomlar tanı anında hastaların yaklaşık yarısında mevcuttur. Depresyon, FMS hastalarında toplum geneline göre 3 kat sık görülür. FMS hastaları arasında depresyonun genç vebekâr kadınlarda daha sık olduğu gözlemlenmiştir (75).

Gerilim tipi baş ağrıları ve migren, hastaların yarısından fazlasında görülür. Gerilim tipi baş ağrıları FMS hastalarında kronikleşmiştir (76).FMS hastalarında görülen migren ise sıklıkla epizodik tiptedir. Baş ağrılarının sıklığı, anksiyete, perikranial hassasiyet ve uyku sorunları ile ilintili bulunmuştur (77).

FMS hastalarında nörolojik şikâyetler sık görülmektedir. Pareteziler hastalar tarafından sıklıkla her iki kol ve her iki bacakta hissizlik, karıncalanma, yanma, uyuşma şeklinde tarif edilirler. Bu hastalarda karpal tunel sendromu ve servikal radikülopatiler dikkatle değerlendirilmelidir(78).

Abdominal ağrı, göğüs kafesinde ağrılar, irritabl barsak sendromu (IBS) pelvik ağrılar ve intersitisyel sistit sıklıkla tarif edilen durumlardır (78). IBS FMS'de görülen en sık gastrointestinal durum olsa da gastroözzofajiyal reflü hastalığı da FMS hastalarında normal popülasyona göre sık görülmektedir(79).

Belirtilerden en şiddetli olanları ağrı, sabah tutukluğu, yorgunluk, dinlenememiş uyanmadır ve bunları unutkanlık, konsantrasyon bozukluğu, uykuya dalmakta güçlük, anksiyete, depresyon, baş ağrısı, sinirlilik, huzursuz bacak sendromu, karın ağrısı, denge güçlüğü, sersemlik, idrar problemleri ve döküntüler izler. Ruhsal gerilim, anksiyete, hava değişiklikleri, uyku problemleri, efor gerektiren aktiviteler, seyahat, aile içi çatışmalar, enfeksiyon, allerji gibi birçok etkenin klinik durumu kötüleştirdiği bilinmektedir (80).

8. TANI

FMS tanısı klinik olarak konur. ACR 2010 Tanı Kriterlerine göre fibromiyalji semptomları yaygın ağrı indeksi (WPI-Widespread pain index) ve semptom şiddet skoru (SSS-Symptom Severity Score) alt başlıklarında toplanmıştır(81). Bu kriterler ilerleyen yıllarda en günceli 2016 yılında olmak üzere revize edilmiştir(19,82,83).

Jenaralize ağrı tarifleyen hastalarda vücut; sağ ve sol üst bölge, sağ ve sol alt bölge ve aksiyel bölge olmak üzere beş bölüme ayrılır ve fibromiyalji tanısı için bu beş bölgenin en az dördünde (çene, göğüs ve karın hariç) ağrı olmalıdır(19).

Yaygın ağrı indeksi hesaplamak için sağ ve sol çene, sağ ve sol omuz, sağ ve sol üst kol, sağ ve sol kol; sağ ve sol kalça, sağ ve sol üst bacak, sağ ve sol alt bacak; boyun, sırt, bel, göğüs ve karın ağrısı sorgulanır ve ağrıyan her bölge için 1 puan verilir. Maksimum skor 19'dur(19).

Semptom şiddet skoru hesaplanmasında yorgunluk, dinlememiş uyanma ve bilişsel belirtilerin son bir haftadaki durumu sorgulanır. Puanlama 0: Sorun yok, 1: Hafif/ara sıra, 2: Orta derece/Sıklıkla, 3: Şiddetli/Devamlı olarak yapılır. Baş ağrıları, abdominal kramp varlığı ve depresyon varlığının son 6 aydaki durumu sorgulanır ve varsa 1 puan verilir. Elde edilen skorlar toplanır ve SSS elde edilir. Toplam skor 0-12 arasındadır(19).

Günümüzde kabul gören revize ACR 2010 FMS tanı kriterlerine göre tanı için aşağıdaki dört koşulun karşılanması gereklidir:

- 1- WPI ≥ 7 ve SSS ≥ 5 ya da WPI 4-6 ve SSS ≥ 9 olmalıdır.
- 2- Yaygın ağrı beş bölgenin en az dördünde bulunmalı ve çene, göğüs duvarı ve karın ağrıları yaygın ağrı tanımına dahil edilmemelidir.
- 3- Semptomlar en az üç aydır olmalıdır.
- 4- FMS tanısı diğer yanılardan bağımsız olarak geçerlidir. FMS tanısı olması başka bir önemli klinik hastalığı dışlamaz(19).

9. AYIRICI TANI

FMS'deki yakınmaların büyük oranda subjektif olması, hastalığın kronik ağrı sendromu ve psikosomatik hastalıklardan ayırıcı tanısında zorluk çıkarmaktadır. Fibromiyalji ile benzer semptomatolojiyi paylaşan pek çok hastalık vardır ve fibromiyalji ayırıcı tanısına giren birçok hastalık, sıklıkla fibromiyaljiye eşlik eder (84).

Tablo II-2: FMS'de ayırıcı tanı

Romatolojik hastalıklar	❖ Polimiyalja romatika ❖ Miyofasiyal ağrı sendromu ❖ Romatoid artrit ❖ Sistemik lupus eritematozus ❖ Sjögren sendromu ❖ Ankilozan spondilit
Endokrin hastalıklar	❖ Hipotiroidizm ❖ Hiperparatiroidizm ❖ Büyüme hormonu eksikliği ❖ Osteomalazi ❖ Cushing sendromu
Metabolik yetersizlikler	❖ Vitamin B12 eksikliği ❖ Demir eksikliği anemisi ❖ D vitamini eksikliği
İnfeksiyonlar	❖ Lyme hastalığı ❖ Hepatit C ❖ HIV ❖ HTLV
Maligniteler	❖ Multipl myelom ❖ Metastatik neoplaziler
Psikiyatrik bozukluklar	❖ Somatoform ağrı bozuklukları ❖ Somatizasyon bozuklukları
Nörolojik hastalıklar	❖ Tuzak nöropatiler ❖ Metabolik miyopatiler ❖ Myastenia gravis ❖ Multipl sklerosis

10. TEDAVİ

Hastalığın patofizyolojisi henüz net olarak açıklanamadığı için küratif bir tedavi yöntemi yoktur, tedavi semptomlara yöneliktir. Tedavide ağrı, uyku bozuklukları, yorgunluk, depresyon, fiziksel ve bilişsel yetersizlikler giderilmesi amaçlanmalıdır(4). FMS tedavisinde hiçbir ilaç ya da ilaç dışı tedavinin tek başına etkili olduğu gösterilememiştir. FMS tedavisi multidisipliner prensiple çalışacak bir ekiple düzenlenmelidir(85).

En güncel Avrupa Romatoloji Derneği(EULAR) rehberinde FMS tedavisinde başlangıç tedavisinin hasta eğitimi ve nonfarmakolojik tedavilerden oluşması, yanıt alınamazsa ilaç tedavisine başlanması önerilmektedir (85).

Amerikan Ağrı Derneği (American Pain Society-APS), EULAR, Alman Bilimsel Tıp Derneği (Association of the Scientific Medical Societies in Germany-AWMF) ve Kanada Ağrı Derneği(Canadian Pain Society- CPS) FMS için sırasıyla 2005, 2016, 2012 ve 2013 yıllarında tedavi rehberleri yayımlamışlardır. Bu rehberlerdeki kanıtlar düzeylere ve önermeler derecelere ayrılarak tedavi önerileri yapılmıştır(85-88).

a) İlaç Dışı Tedavi Yöntemleri

FMS hastalarının semptomlarının çeşitliliği nedeniyle literatürde semptoma yönelik farklı tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Bu yöntemler arasında balneolojik tedavi yanında, hasta eğitimi, fizik tedavi uygulamaları, masaj, manuel terapi, akupunktur, psikolojik destek, egzersiz eğitimi yer almaktadır (89).

Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT): Akut ağrı sırasında ortaya çıkan ve koruyucu özelliği olan davranışsal, bilişsel ve fizyolojik reaksiyonlar uzun dönem devam ettiğinde vücut için zararlı hale gelebilmektedir. Bu prensipten yola çıkarak BDT kronik ağrı tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (90). FMS’de BDT ile ağrı, anksiyete, global fonksiyon ve yaşam kalitesi açısından iyileşme olduğunu gösteren çalışmalar vardır(91).

Egzersiz: FMS hastalarında, aerobik egzersizin yaşam kalitesinde, ağrıda, fiziksel fonksiyon konularında anlamlı iyileşmeler sağladığını bildiren sistemik derlemeler mevcuttur (92). Aerobik egzersizin yanı sıra diğer egzersiz tiplerinin de FMS tedavisinde ağrı ve fonksiyonel yetersizlik başta olmak üzere birçok semptomda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (93). Su içi egzersiz uygulamaları, suyun fiziksel (kaldırma kuvveti, hidrostatik basınç, viskozite, yüzey gerilimi), hidromekanik (suyun akışkanlığı) ve termik etkileriyle kaslarda gevşeme sağlar ve ağrı inhibisyonuna uygun ortam oluşturur(94-96) .

Hasta Eğitimi: Hastaların büyükbir kısmı FMS hakkında doğru bilgilere sahip değildir (97).Hastanın eğitimi ve tedavi planına katılımı, FMStedavisinde temel öğelerdendir(98).FMS tedavisinde, hastalara; hastalığın tipik belirtileri, klinik seyri ve prognozu, eşlik eden hastalıklar, muhtemel nedenleri, psikososyal faktörlerin ağrı üzerindeki etkileri, farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi seçenekleri, tedavilerin klinik duruma etkileri ve davranış değişiklikleri konusunda eğitim verilmelidir. Hastanın ve hasta yakınlarının hastalık hakkında bilgilendirilmesi FMS tedavisinin ilk basamağı olmalıdır. Tedavi amacıyla fibromiyalji konusunda hasta eğitiminin tek başına, yorgunluk ve fonksiyonel yetersizliği azalttığını; eğitimle birlikte egzersizin ise uyku bozukluklarında ve yorgunlukta azalma sağladığı gösterilmiştir(4,99).Hatta ağrı fizyolojisi konusunda verilen bir eğitim de FMS hastalarının kliniğinde düzelmeye neden olabilmektedir(100).

Hasta eğitimine balneolojik tedavinin eklenmesiyle pek çok semptomda tek başına hasta eğitiminden daha fazla iyileşme görülür(101). Ayrıca hasta eğitiminin laboratuvara yansıyan etkileri de vardır. Örneğin11 haftalık hasta eğitim programına katılan hastaların plazma IL-4, tükürükte kortizol seviyelerinde artış; serum IL-10 düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir(102).

Akupunktur: FMS hastalarında EULAR önerilerinde yer almaktadır. Bu tedavi ile ağrı ve tutukluk şikâyetlerinin azaldığı gösterilmiştir(103). Akupunktur tedavisi sonrasındaruhsal sağlık ve vitalite parametrelerinde görülen iyileşmelerin serum serotonin seviyelerinin artması ve SP düzeylerinin azalmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir(104).

Masaj: FMS tedavisinde bir diğer ögedir. Ağrı,depresyon ve anksiyetenin masaj ile azaldığını ve yaşam kalitesinde artış sağladığını gösteren randomize kontrollü çalışmalar ve sistemik derlemeler mevcuttur(105,106).

Balneolojik tedaviler: Bilimsel çalışmalarla kaplıca tedavisinin FMS hastalarında ağrı, duygu durum ve fonksiyonel yetersizlikte düzelmeler sağladığı ve yan etkisi olmayan bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir(4,107). FMS’de balneolojik tedaviler daha detaylı incelenenecektir.

b) İlaç Tedavisi

Tüm ilaç tedavileri, özellikle bilişsel ve yorgunluk tedavisinde kullanılanlar etki ve yan etki dengesi gözetilerek verilmelidir. Tüm ilaç tedavileri düzenli olarak takip edilmeli ve ilaç tedavisinin devamının gerekliliği sık sık değerlendirilmelidir(108).

Analjezikler: FMS tedavisinde kortikosteroidler, opiatlar ve non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlarla (NSAIİ) ilgili pek çok çalışma yapılmış ancak yeterli klinik etkinlik görülmemiştir(108).

Antidepresanlar: Fibromiyaljide ağrı ve uyku bozukluğunun tedavisinde ilk tercih edilen ilaç düşük doz amitriptilindir ancak kanıtlar bunun düşük etkili olduğunu göstermektedir. Kullanımı sınırlandıran noktalar tolerans gelişimi ve kilo almadır. Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri de tedavide denenebilir. Selektif noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) hem güçlü ağrı kesici etkileri hem de az yan etkileri olmaları nedeniyle FMS tedavisinde tercih edilirler. Milnasipran serotonin ve noradrenalinin geri alımını engeller. Orta derecede bir etkililiğe sahiptir. Milnasipran, hafif kilo kaybı sağlayabileceği için, obez hastaların tedavisinde tercih edilebilir (108).

Antiepileptikler: Potansiyel ağrı azaltıcı, uyku düzenleyici ve anksiyolitik etkileri olan pregabalin ve gabapentinin hedefleri Glutamat ve SP'dir. Pregabalinin uykuya etkisi zayıftır(108). Pregabalin, duloksetin ve milnasipran FDA tarafından FMS tedavisinde onaylanmıştır (67).

Dopamin agonisti olan pramipeksol, santral etkili alfa2 adrenerjik agonisti olan tizanidin, FMS'li hastalarda ağrı üzerine etkilidir (109).

Gama-aminobutirik asit (GABA) prekürsörü olan sodyum oksabat güçlü sedatif etkilidir. FMS hastalarında ağrı, yorgunluk ve uyku üzerine yararlı olduğu gösterilmiştir(110).

IGF-1 düzeyi düşük olan FMS hastaları ile yapılan bir çalışma, düşük doz büyüme hormonu tedavisinin ağrı ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkilerini göstermiştir(13).

B. BALNEOLOJİ (TIBBİ HİDROLOJİ)

Balneoloji'nin kelime anlamı “banyo bilimi”, hidroloji'nin kelime anlamı ise “su bilimi”dir. Balneoloji; yer altı, toprak ve su kaynaklı doğal iyileştirici faktörlerin bilimi; hidroloji, yer altı ve yerüstü suları inceleyen bilimsel disiplin; klimatoloji ise “iklim bilimi” olarak açıklanır. Tıbbi balneoloji veya hidroloji ve klimatoloji ise balneo-hidrolojik ve iklimik doğal terapötik faktörlerin sağlık amacıyla kullanılmasıyla ilgili tıp disiplini. Tıbbi Hidroklimatoloji'nin ilgi alanı genellikle balneolojik kaynaklar veya balneoterapötikler olarak adlandırılan ve kaplıca kürü çerçevesinde kullanılan doğal iyileştirici faktörler; en sık doğal “şifalı” sular olmak üzere, çamurlar, gazlar iklimsel faktörlerdir (6).

1. Balneolojik Kaynaklar

a) Balneolojik Sular

Balneoterapötik uygulamalarda en yaygın kullanılan balneolojik kaynaklar balneolojik sulardır. Toprağın alt katmanlarında belirli bir sıcaklığa ulaşan bu sular toprakta bulunan değişik mineral ve gazları çözündürerek özel kimyasal içeriğe sahip olurlar.

Uluslararası kabul gören Tıbbi Hidroloji ve Klimatoloji Uluslararası Derneği (ISMH) sınıflandırmasına göre balneolojik sular:

Termal Sular; doğal sıcaklıkları 20°C'nin üzerinde olan,

Minerali Sular; litrelerinde 1 g'ın üzerinde çözünmüş mineral içeren,

Termomineral Sular; hem doğal sıcaklıkları 20°C'nin üzerinde olan hem de litrelerinde 1 g'ın üzerinde çözünmüş mineral içeren sular olarak sınıflandırılmaktadırlar.

Akratothermal sular; toplam mineralizasyonları 1 g/L'nin altında ve doğal sıcaklıkları 20°C'nin üzerinde olan,

Akratopegal sular; Toplam mineralizasyonları 1 g/L'nin altında ve doğal sıcaklıkları 20°C'nin altında olan balneolojik sular olarak sınıflandırılırlar (6).

Balneolojik sularda en yaygın bulunan anyonlar, klorür (Cl^-), sülfat (SO_4^{2-}) ve bikarbonat (HCO_3^-), katyonlar ise sodyum (Na^+), kalsiyum (Ca^{+2}) ve magnezyum (Mg^{+2})'dur. Termomineral sularda adlandırma, %20 milivalin üzerindeki seviyede taşıdığı anyon ve katyonlara göre yapılır. Örneğin, katyonlarına göre sodyumlu, kalsiyumlu veya

magnezyumlu; anyonlarına göre ise, sülfatlı, bikarbonatlı veya klorürlü şeklinde adlandırılırlar. Doğal termomineral sular genellikle birkaç iyonu aynı anda içerir, örneğin, sülfatlı bir su da aynı zamanda bikarbonatlı olabilir veya kalsiyumlu bir su aynı anda magnezyum veya sodyumlu su karakterinde olabilir(6).

Özel balneolojik sular bazı özel madde, mineral ve gazları belirli eşik değerlerin üzerinde içeren sulardır. Bunlar:

Karbondiyoksitli Sular; 500 mg/L üzerinde, 1.000-2.000 mg/L düzeylerinde çözülmüş serbest karbondiyoksit (CO₂) içeren,

Kükürtlü Sular; 1 mg/L üzerinde, 10-15 mg/L düzeylerinde -2 değerlikli kükürt (S₂⁻²) içeren,

Radonlu Sular; 666 bekerel/L (18 nanoküri/L) üzerinde ışıınımı olan,

Tuzlalar; 14 g/L (%1,5) üzerinde, %3-6 düzeylerinde tuz, sodyum klorür (NaCl) içeren,

Tuzlu sular; 1 g/L (%0,1) üzerinde, 1-2 g/L düzeylerinde tuz NaCl içeren sular olarak sınıflandırılmaktadırlar(6).

Bu sınıflandırmak için tüm suların banyo, içme ya da inhalasyonlar tarzında kullanımlarının özel etkileri ve belli hastalıklarda etkinliklerinin bilimsel çalışmalarla kanıtlanmıştır. Dolayısıyla, sıcaklığı 20°C'nin, toplam mineral içeriği 1 g/L'nin üzerinde olan, belirli bazı maddeleri eşik değerlerin üzerinde içeren ve terapötik etkisi klinik araştırmalarla kanıtlanmış olan sulara “balneolojik su” veya “kaplıca suyu” adı verilmektedir (6).

b) Peloidler

Peloidler/ şifalı çamurlar/ şifalı topraklar, jeolojik veya jeolojik ve biyolojik olaylar sonucunda oluşan organik veya inorganik maddeler olarak tanımlanabilir (6).

Doğada ince tanecikli halde bulunabilirler ya da bazı ön hazırlık işlemleriyle ince tanecikli hale getirilirler. Doğal olarak su içerebilirler veya susuz olabilirler. Kullanım sırasında yeterli miktarda mineralli veya düz su ile karıştırılarak uygun yoğunluğa ve kıvama getirilmektedirler (6).

Peloidler, kaynak, nitelik ve bileşimlerine göre sınıflandırılırlar. Peloidler başlıca dört tipe ayrılabilir(6).

Turbalar: Özellikle yüksek su bağlama kapasitesinde, asit pH'de, boya maddeleri, hümit asit ve çözünebilen östrojen benzeri maddeler içerebilirler(6).

Şifalı Bataklar:Durgun sularda çöken ufak tanecikli çökeltilerdir.Bitüminoz ve mineralli bataklar olarak ikiye ayrılırlar. Bitüminoz olanlar daha çok organik madde içermektedirler. Mineralli olanlar termomineral suların doğal olarak yeryüzüne çıktıkları yerlerde oluşmaktadır(6).

Deniz ve Delta Balçıkları: Deniz balçıkları deniz diplerinde, gelgit ile bağlantılı çöken ve deniz suyuna benzer içerikte çözünmüş mineral içeren çökeltilerdir, delta balçıkları ise akarsu deltalarında çöken inorganik sedimentlerdir(6).

Şifalı Topraklar: Su topluluklarının dışında ya ufalanma ile oluşan ufak tanecikli sedimentlerdirler ya da katı halde bulunan kayalarlardır. Fango, ton, volkanik tuf şifalı topraklar arasında sayılır(6).

c) Balneolojik Gazlar

Doğal gazlar, yeraltından doğrudan gaz halinde veya termomineralli sularda çözünmüş olarak çıkmaktadırlar.En yaygın bulunan CO₂ gazı kaynaklarıdır. Kükürt gazı kaynakları, anaerob ortamda H₂S formunda oluşmaktadır. Balneoterapide diğer bir gaz kaynağı da radyoaktif gaz kaynaklarıdır. Daha çok da eski radyum madenlerinde ya da mağaralarda bulunmaktadırlar. Radon gazının terapötik etkisi için havada bulunması ön görülen en az değer 37 bekerel/ L veya 1 nanoküri/ L radon ışıınıdır. CO₂ ve H₂S gazları içinse, bir eşik değersaptanmamıştır (6).

2. Balneolojik Tedavi Yöntemleri

Balneolojik tedavi yöntemleri; termal ve/veya mineralli suların, peloidlerin ve gazların, metot ve dozları belirlenmiş, banyo, paket, içme ve inhalasyon uygulamaları şeklinde, düzenli aralıklarla tekrarlanarak kullanılmasıyla, belirli bir zaman aralığında gerçekleştirilen non-farmakolojik tedavi yöntemleridir (6).

En önemli balneolojik tedavi yöntemleri şunlardır:

Balneoterapi: Termomineral su banyosu uygulamalarıdır (6).

Hidropinoterapi: Mineralli sular ile yapılan içmece uygulamalarıdır (6).

İnhalasyon tedavisi: Termomineral su aerosolleri ile yapılan inhalasyon uygulamalarıdır(6).

Peloidoterapi: Peloidlerin banyo, paket ve tampon şeklinde uygulamalarıdır(6).

Hidroterapi: Düz su ile tedavi uygulamalarıdır. Çalışmamızda kullanılan balneoterapi yöntemi hidroterapidir (6).

a) Balneoterapi

Balneoterapide uygulanan banyo tedavileri, termal özelliklerine göre, soğuk (hipotermal, 34°C'nin altında, örneğin doğal deniz banyoları), ılık (izotermal, 34-35°C sıcaklıkta), sıcak (termal, 36-40°C sıcaklıklarda) ve aşırı sıcak (hipertermal, 40-42°C sıcaklıkta) olarak sınıflandırılmaktadır. Banyo süresi genellikle 20 dakikadır ancak hipertermal banyolarda 10 dakika, izotermal banyolarda 25-30 dakika uygulanabilir. Banyo uygulamaları, tam, yarım ve oturma banyoları ve ekstremiteler banyoları şeklinde uygulanabilmektedir. Banyolar 10, 15, 21 günlük sürelerle, günde bir ya da iki kez yapılmaktadır. Bir tedavi küründeki banyo sayısı genel olarak 15-20 arasında tutulmaktadır (6).

b) Peloidoterapi

Peloidler banyolar (tam, yarım ya da ekstremiteler banyosu) veya paketler şeklinde kullanılmaktadırlar. Bu uygulamalar arasında en yaygın kullanılan paket uygulamadır. Burada bitümünöz veya mineralli bataklar, deniz ve delta balçıkları ve termomineral suyla karıştırılmış şifalı topraklar kullanılmaktadır. Peloidlerin banyo şeklinde kullanımı ise daha çok turba tipi peloidlerdir (6).

Yarım veya ekstremiteler banyoları ve lokal paket uygulamaları bir tedavi küründe ortalama 15 defa, tam banyo ve tam paket çamur uygulamaları genellikle 10 defa yapılmaktadır. Uygulama sıklığı ise her gün ya da seyrek olabilir. Tam peloid banyosu 15-20 dakika süreyle 40-42°C, paket uygulamalarda 42- 50°C arasında olabilir. Uygulama süresi genellikle 20 dakikadır. Özel bir peloidoterapi metodu olan vaginal peloid tamponu uygulamasında uygun oranda su ile karıştırılmış ve sterilize edilmiş peloidle, 42-52°C sıcaklıkta ve 15-30 dakika süre ile her gün ve toplam 20 kez uygulanabilir. Diğer bir özel peloidoterapi metodu da elle peloid yoğurma egzersizidir. Bu yöntem el tutulumlu dejeneratif ya da inflamatuvar artritler ya da post-travmatik sorunlarda kullanılmaktadır. Son yıllarda

giderek kullanımı artan bir peloid uygulaması da peloid maskeleridir, 20-25°C sıcaklıklarda peloid yüze, ekstremitelere veya bölgesel olarak istenilen yere ince bir tabaka halinde sürülmekte ve 30 dakika kadar uygulanmaktadır (6).

Peloid uygulaması sonrası hasta çamurdan temizlenmeli, kurulanmalı ve en az 30 dakika dinlenmelidir (6).

c) Hidropinoterapi

Doğal mineralli suların belirli bir sürede, gün boyu bölünmüş dozlarda ve belirli miktarlarda içilmesi ile yapılan içme kürleridir. Burada kullanılan mineralli suyun kimyasal özelliklerine göre, sindirim sistemi üzerine direk, böbrekler ve idrar yolları üzerine dolaylı etkileri ortaya çıkmaktadır (6).

İçme küründe kullanılan su miktarı da istenen etkiye göre değişiklik göstermektedir, örneğin, magnezyum sülfatlı sular az miktarda alındığında kolagogik etki, fazla miktarda alınır ise laksatif etki göstermektedir. Ayrıca, hastanın bir kaplıca kürü sırasında maruz kaldığı (banyo sırasında deriden emilim ile, inhalasyon ile solunum mukozasından ve içmede gastro-intestinal mukozadan absorpsiyonla) tüm minerallerin yığılmsal etkisi göz önünde bulundurulmalıdır(6).

Hidropinoterapi küründe günlük içilecek su miktarı genellikle vücut ağırlığının her kilogramı başına yaklaşık 10 ml kadar, diüretik etkili olanlarda ise 20 ml kadardır. Günde alınacak su miktarı ve sıklığı hekim tarafından belirlenir. Hidropinoterapide suyun sıcaklığı genellikle 25°C'dir ve tedavi süresi ortalama üç haftadır (6).

Kaplıca tedavisinde suyun kaynaktan içilmesi, su içildikten sonra belirli bir süre istirahat edilmesi ve günlük miktarın mutlaka dozlara bölünerek uygulanması önerilmektedir (6).

İçme kürlerinde kullanılan doğal mineralli sular içerdikleri mineraller, gazlar ve maddelerin etkili konsantrasyonlarına ve günlük mineral ihtiyacını karşılama esasına dayanılarak sınıflandırılmaktadırlar:

Sülfatlı sular; 800-1.200 mg/L veya 3 g/L seviyelerinde sülfat içerenler,

Bikarbonatlı sular; 33 mEq/L'nin üzerinde nötralizasyon kapasitesi olanlar veya 1.300 mg/L düzeylerinde HCO_3^- içerenler,

Kalsiyumlu sular; 300-500 mg/L seviyelerinde Ca^{+2} içerenler veya uygun miktarlarda içilerek günlük 0,5-1 g kalsiyum alınmasını sağlayanlar,

Magnezyumlu sular; 100-150 mg/L düzeylerinde Mg^{+2} içerenler veya uygun miktarlarda içilerek günlük 150-300 g magnezyum alınmasını sağlayanlar,

Karbondiyoksitli sular; 1-2,5 g/L seviyelerinde serbest, çözünmüş CO_2 gazı içerenler,

Tuzlu sular; 1-2 g/L seviyelerinde NaCl içeren,

Florürlü sular; 1 mg/L üzerinde ya da 20 mg/L seviyelerinde florür (F^-) içerenler ya da uygun miktarlarda içilerek günlük 1,5-4 mg flor alınmasını sağlayanlar,

İyotlu sular; 1 mg/L üzerinde iyodür (I^-) içerenler veya uygun miktarlarda içilerek günlük 0,05-0,2 mg ve 0,1-0,5 mg iyot alınmasını sağlayanlar,

Demirli sular; 10-20 mg/L seviyelerinde demir (Fe^{+2}) içerenler veya uygun miktarlarda içilerek günlük 10-15 mg demir alınmasını sağlayanlar,

Silisyumlu sular; 10-20 mg/L seviyelerinde silisyum (Si^{+4}) veya 25-50 mg/L seviyelerinde metasilikat asit (H_2SiO_3) içerenler veya uygun miktarlarda içilerek günlük 20-50 mg silisyum alınmasını sağlayan sulardır(6).

d) İnhalasyon Tedavisi

İnhalasyon tedavisi, mineralli su aerosollerinin solunması yoluyla gerçekleştirilen balneolojik tedavi şeklidir. İnhalasyon uygulamalarında amaç inhale edilen mineralli su küreciklerinin solunum sisteminin istenilen bölgesine ulaşması ve burada depozisyona uğrayarak doğrudan etkili olmasıdır(6).

İnhalasyon tedavisi koyu olan bronş sekresyonunu seyrelterek mukosiliyer klirensi arttırmakta, böylece sekresyonun mobilizasyonu artmakta, akciğer fonksiyonları olumlu etkilenmekte ve kan gazları düzeyleri normalleşmektedir (6). İn hale edilen mineralli suların kimyasal bileşimleri, ozmotik basınç ve pH'larından bağımsız olarak, özellikle silyer fonksiyon üzerine etkilidir. Sodyum klorürlü ve kalsiyum klorürlü suların hiperemi yapıcı, sekresyon arttırıcı ve ekspektoran özellikleri bulunmaktadır; bikarbonatlı sular, kuvvetli sekretolitik ve ekspektoran etkilidir, karbondiyoksit ve kükürtlü sular hiperemiye neden olmaktadırlar. Kalsiyumlu sular, ödem giderici, fagositozu azaltıcı ve antialerjik etkiye, magnezyumlu sular spazmolitik etkiye sahiptirler (6).

İnhalasyonlar 28-31°C'lik sıcaklıklarda, 5-15 dakika süreyle ve özel inhalatörlerle veya grup inhalasyonları için inhalatoryum denilen özel salonlarda uygulanır. İnhalatoryumlarda sıcaklık 22-25°C arasındadır ve hasta genelde 30 dakika burada kalmaktadır(6).

İnhalasyon ağız yoluyla yavaş ve derin yapılmalıdır. Nefes yaklaşık 10 saniye tutulmalı ve hızla verilmelidir. İnhalasyon uygulamalarında kısmen daralmış solunum yolundaki kurumuş sekresyonun şişmesiyle havayolunda tam bir kapanma olabilir; bu da ani solunum sıkıntısına yol açabilir. İzotonik olmayan inhalatlarda bronş spazmı gelişebileceği ve bakteriyel kontaminasyon riski göz önünde tutulmalıdır (6).

e) İrrigasyonlar, Lavajlar

Termal ve mineralli suların mukoza ile kaplı vücut boşlukları üzerindeki etkilerini amaçlayan özel geliştirilmiş cihazlarla yapılan yıkamalardır. Oral duşlar, ağız ve bazı diş eti hastalıklarında, basamaklı olarak artırılarak 35-40 °C sıcaklıkta uygulanır. Günlük ya da gün aşırı olarak, 10-30 dakikalık sürelerle yapılmaktadırlar. İrrigasyon mide ve duodenuma da uygulanabilir, 25-45°C sıcaklıktaki su iki saat kadar süre ile ve haftada bir kez olmak üzere 4-5 kez uygulanmaktadır. Kolon irrigasyonu ise, haftada bir ila üç kez olmak üzere 20-30 dakikalık sürelerde, 38-42°C'lik sıcaklıklarda uygulanmaktadır (6).

Vajinal irrigasyonlarda 38-45°C sıcaklıktaki mineralli su, 15 dk süreyle uygulanmaktadır. Nazal ve faringeal irrigasyonlar, genellikle inhalasyon tedavilerinden önce salgılarının temizlenmesi, eksudaların giderilmesi amacıyla, 35-37°C sıcaklıkta izotonik ya da hafif hipertonic sularla uygulanmaktadır (6).

3. Balneoterapinin Etkileri

Balneoterapi sağlığın iyileştirilmesi, önleyici, tedavi ve rehabilitasyon gibi amaçlarla çeşitli tıbbi durumlarda kullanılabilir (111,112). Balneoterapinin etki mekanizması karmaşıktır ve balneolojik ajanların mekanik, termik ve kimyasal etkilerinin birleşimi sonucu yararın ortaya çıktığı düşünülmektedir(113-115).

a) Termomineral Tam Banyoların Etkileri

Termomineralli su banyoları, mekanik, termik ve kimyasal yollarla özel ve tedavinin birkaç hafta süreyle uygulanması sonucunda genel etkileri ortaya çıkar (114).

(1) Özel (Spesifik) Etkiler

Mekanik etkiler: Suyun fiziksel varlığının su içindeki insan üzerine kaldırma kuvveti, hidrostatik basınç ve viskozite gibi etkileri vardır. Bunlara dalmanın (immersiyonun) etkileri denir(114).

Kaldırma kuvveti: yerçekimi etkisinin azalması ve vücut yüzeyinde suyun dokunma uyarısı ile kaslarda gevşeme, yumuşak doku esnekliğinde artış ve ağrılarda azalma sağlanır. Kan dolaşımını periferden merkeze yönlenir ve periferik ödem çözülür(113,114).

Hidrostatik basınç: Suyun vücut yüzeyine yaptığı basınçtır. Venöz dönüşü kolaylaştırır. Oluşan volüm artışı baroreseptörleri uyarak kardiyovasküler, renal, endokrin, pulmoner ve gastrointestinal sistem üzerindeki etkileri oluşturur(113,114).

Viskozite: Suyun, içinde yapılan harekete karşı rölatif direncidir. Su içi egzersizlerde, suyun asistif ve rezistif amaçlı kullanılmasını sağlar (113,114).

Termik etkiler: Vücut, immersiyon sırasında suyun sıcaklığı, kişinin vücut yapısı, metabolizması, su içindeki hareketi, suyun hareketliliği ve uygulama süresi gibi değişkenlere bağlı olarak ısı kazanabilir. Bu yüzden su içinde vücut sıcaklığı yükselir. Ortalama bir insanın vücut sıcaklığı 40°C suda 15-25 dakikada, 42°C suda yaklaşık 10 dakikada 39°C'ye ulaşır (113,114).

Termal banyoların kardiyovasküler, endokrin ve diğer sistemlere etkisi 38°C sınırından sonra başlar ve 40°C üzerinde belirginleşir. Banyo sırasında 38°C üzerinde sıcaklıkta nabız dakika sayısı ve kardiyak output artar. Periferik dolaşımda ortaya çıkan dilatasyon sonucunda periferik volüm ve kan akım hızı artar, vasküler direnç azalır. Kas, eklem ve deri kan akımı artar. Parsiyel oksijen basıncı (PO₂) artar, parsiyel karbondioksit basıncı (PCO₂) azalır (113,114).

Vücut sıcaklığı arttığında kaslarda relaksasyon sağlanır. Sinir sonlanmalarında ağrı eşiği yükselir, hissedilen ağrı yoğunluğu azalır. Hipertermi, hipotalamusta bulunan termoregulasyon merkezi aracılığıyla hipotalamus-hipofiz-sürrenal aksını aktive eder. Plazma noradrenalin, adrenokortikotrop hormon, kortizol, GH, prolaktin, β -endorfin ve glukagon düzeylerinde artış, tiroid hormonunda azalma gibi reaksiyonlara neden olur. Bunlara ek olarak termal stimulusun derideki keratinositlerde çeşitli endorfinler için prekürsör olarak görev yapan Proopiomelanocortin (POMC) üretim ve salınımını arttırdığı, dolayısıyla ağrı eşiği ve kişinin psikolojik durumu üzerine etki gösterebileceği öne sürülmektedir (116).

Hafif hipertermi (38-38,5°C) immunstimulan, şiddetli hipertermi (>40°C) immunsupressif etki gösterir. Lokal cilt sıcaklığında orta düzeyli artışın proinflatuvar sitokinler olan IL-6 ve IL-1 β düzeylerinde artışa neden olduğu, fakat daha yüksek sıcaklıklarda immun fonksiyonların baskılandığı izlenmiştir. 37-39°C sıcaklıkları arasındaki sular sakinleştirici ve uyku vericidir. 42°C ve üzerindeki sular ise vücutta tehlike sinyallerine yol açacağından kan basıncının yükselmesine ve koagülasyon sisteminin uyarılmasına yol açabilir (113,114).

Tüm organizmalar ısıya karşı ısı şoku proteinleri (heat shock proteins=Hsp) adı verilen bir grup proteinin sentezini arttırarak cevap verirler(113,114). Isı stresi ile hücrelerde başlayan sinyal kaskadı Hsp 70 gibi şaperonların üretimiyle sonuçlanır. Normal fizyolojik koşullarda düşük düzeyde Hsp 72 üretilmektedir. Isı stresi, inflamasyon gibi stresör uyanlarla Hsp 72 üretimi ve hücreden salınımı artar. İntraselüler Hsp 72 bir şaperon olarak sitoportektif ve sitotoksik tolerans görevleri taşır. Balneoterapi, osteoartritte anormal yükselen ekstraselüler Hsp 72 düzeylerini düşürerek antiinflatuvar etki gösterir(117).

Kimyasal etkiler: Banyo sırasında suyun sıcaklığına, kimyasal kompozisyonuna, derinin kanlanması, banyo süresine, stratum korneumun sağlığına bağlı olarak deriden ortalama 40-80ml/saat/m²su emilir. Su ile birlikte suyun içerisinde bulunan başta CO₂ ve kükürt olmak üzere bazı mineral ve gazlar da emilir(113,114).

(2) Genel Etkiler

Balneoterapi düşük dereceli inflamasyon ve stresle ilgili patolojilerin tedavisinde klinik olarak etkili bir yaklaşımdır. Balneolojik suda banyo ve çamur uygulamasının birçok patolojideki semptomları rahatlatmasının altındaki biyolojik mekanizmalar hala tam olarak anlaşılmamıştır, ancak balneoterapiye vücut tarafından verilen nöroendokrin ve immünolojik cevaplar antiinflatuvar, analjezik, antioksidan, kondroprotektif ve anabolik etkileri sağlar. Hormesis tüm bu biyolojik etkilerde ve etki mekanizmalarında kritik bir rol oynayabilir. Balneoterapinin hormetik etkileri ısı şok tepkisini tetikleyen ısı gibi non spesifik faktörlerle yada kükürtlü sulardaki hidrojen sülfid, radon gibi spesifik faktörlerle açıklanabilir. Birçok araştırmanın sonuçları balneoterapi ve hidroterapinin faydalı etkilerinin hormesis kavramı ile uyumlu olduğunu göstermektedir (112).

Adaptasyon süreci sırasında uyumda zorlanma olursa mevcut şikâyetlerde artma, halsizlik, bitkinlik gibi semptomlarla karakterize “kür krizi” veya “termal kriz” gelişebilir.

Genellikle tedavi gerektirmeksizin düzelmesine karşın şiddetli olduğunda tedaviye ara verilmesini veya nadiren kesilmesini gerektirebilir (113,114).

b) Peloidoterapinin Etkileri

Peloid banyolarının yarattığı fizyolojik ve terapötik etkiler, termomineral su banyolarına benzer şekildedir (118,119).

Mekanik etkiler: Peloidlerin fiziksel özellikleri ile sağlanan etkilerdir(118,119).

Kaldırma kuvveti: Balçıkların özgül ağırlığı mineral su banyolarından yüksek olduğundan balçık banyolarının kaldırma gücü de turba ve mineralli su banyolarından daha yüksektir. Yüksek kaldırma gücü sonucu oluşan ağırlıksızlık, kas spazmının çözülmesine ve ağrının azalmasında etkilidir(118,119).

Hidrostatik basınç: Peloid banyolarında toraks duvarında oluşan kompresyonla inspirasyon zorlaşır, ekspirasyon kolaylaşır. Venöz sistemde de kan periferik venlerden santrale doğru yönelir (118,119).

Viskozite: Peloid banyolarındaki yüksek viskozite, kişinin banyo ortamındaki hareketine karşı direnç oluşturur. Aktif dirence karşı yapılması gereken hareketlerin endike olduğu bazı durumlarda bu yüksek sürtünme tedavide kullanılabilir. İstenildiğinde su eklenerek bu direnç azaltılabilir (118,119).

Termik etkiler: Peloidlerin ısı tutma kapasitesi yüksek, ısıyı iletme özellikleri düşük olduğundan ısı kaybının yavaş olmasını sağlar. Termomineral banyolarda, termoindifferan nokta 35°C iken, peloid uygulamalarında bu değer 38°C civarındadır. Bu yüzden peloidler termal sulara göre daha yüksek sıcaklıklarda kullanılabilir (118,119).

Kimyasal etkiler:Peloidin içerdiği organik (bitümün, pektin, sellüloz, lignin, humin, sülfoglikolipidler, humik- fulvik ve ulmik asitler) ve inorganik (kükürt, sodyum ve magnezyum klorür, sülfat, iyot, brom, çinko ve selenyum) maddelerin organizma üzerindeki yaratacağı etki önemlidir. Özellikle organik madde miktarı fazla olan peloidlerde bu etki ön plana çıkmaktadır (120,121).

Adaptif etkiler:Peloid banyolarının nonspesifik reaktif etkilere sahiptir. Isı artışının ve opioid peptid salınımının etkisi ile kaslar gevşer ve ağrı eşiği düşer. Termal uyarı beta endorfin adrenokortikotropik hormon, kortizol, GH ve prolaktin salınımını sirkadyen ritmi bozmadan artırır, ağrı ve inflamasyonun önemli mediyatörleri olan prostaglandin E2,

lökotrien B4, interlökin 1 beta ve tümör nekroz faktör düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Normal keratinositler termal uyarana birçok endorfinin prekürsörü olan proopiomelanocortin (POMC) üretim ve salımıyla yanıt verir Beta endorfinin peloidoterapi sırasındaki ani yükselişi tek başına uygulanan peloidoterapinin etkilerini açıklayabilir(116,122). Peloid tedavilerinde de hormetik etkinin varlığından söz etmek mümkündür (112).

4. **Balneolojik Tedavi Endikasyonları ve Kontrendikasyonları**

Hemen tüm kronik hastalıklarda ve tüm sistem hastalıklarında balneolojik tedavi yöntemleri endikasyon kazanabilir ve yarar sağlayabilmektedir (6).

5. **Balneolojik Tedavi Kontrendikasyonları**

Balneolojik tedavi yöntemlerinin çeşitliliği ve hastaların değişen klinik durumları göz önüne alındığında kontrendikasyon kararı hastadan hastaya ve balneolojik tedavi yöntemine göre değişiklik gösterebilmektedir. Hastalıkların akut (alevlenme) dönemlerinde, ateşli, enfeksiyöz hastalıklarda, dekompanse organ yetersizliklerinde aktif tümör varlığında, kanama ile seyreden hastalıklarda ve aktif ülser olgularında kontrendikedir (6).

Tablo II-3:Sistemlere göre kaplıca tedavisi endikasyonları

Kas-İskelet Sistemi Hastalıkları Dejeneratif eklem hastalıkları Yumuşak doku romatizmaları Bazı inflamatuvar romatizmal hastalılar (ankilozan spondilit, psöriyatik artrit ve romatoid artrit vb.) Ortopedik girişimler sonrası Travmalar sonrası	Mide-Barsak-Metabolizma Hastalıkları Hiperasidite Hipoasidite Diyabetes Mellitus Gut Karaciğer, safra kesesi fonksiyonel yetmezlikleri Hepatit sekelleri
Cilt Hastalıkları Psöriasis Akne Ekzema Nörodermit Kronik rezidüel ürtiker	Böbrek ve İdrar Yolları Hastalıkları Kronik pyelonefrit Kronik sistit Kronik prostatit Ürolitiazis Fonksiyonel yetmezlik
Kalp-Dolaşım Sistemi Hastalıkları Esansiyel hipertansiyon Varisler Periferik arter hastalıkları Fonksiyonel dolaşım bozukluğu Esansiyel hipotansiyon (özellikle ortostatik) Kompanse kalp yetmezliği	Jinekolojik Hastalıklar Genital organların kronik inflamasyonları (Örneğin pelvik inflamatuvar hastalık) Vejetatif over yetmezliği Fonksiyonel sterilite Ameliyatlar sonrası adhezyon profilaksisi Dismenore
Solunum Sistemi Hastalıkları Bronşiyal astım Alerjik üst solunum yolları hastalıkları Kronik bronşit Pnömonyoz	Nörolojik Hastalıklar Merkezi ve periferik kronik inflamatuvar hastalıklar (Örneğin Parkinson hastalığı) Omurga hastalıkları Travmatik lezyonlar Spastik paraliziler Nöropatiler ve miyopatiler

6. Fibromiyalji Sendromu ve Balneolojik Tedaviler

Balneoterapi, tıbbi tedavi rutininde önemli bir rol almaktadır. Dermatolojik hastalıklar, kas iskelet sistemi hastalıkları, kronik ağrı sendromları, nörolojik durumlar ve psikiyatrik tablolarda kullanılabilmektedir. Osteoartrit, romatoid artrit ve FMS gibi pek çok romatizmal hastalığın tedavisinde de kullanılmaktadır(111,112).

Kapı kontrol teorisine göre suyun cilt üzerine olan basınç ve sıcaklık etkisi ile ağrı azalma olur, ısı artışının ve opioid peptid salınımının etkisi ile kaslar gevşer ve ağrı eşiği düşer. Mineralli suyun kimyasal içeriğine göre de spesifik etkileri olur. Çamur banyoları plazma beta endorfin düzeylerini ve kortikotropin, kortizol, GH ve prolaktin salınımını arttırmırlar. Yine termal çamur banyolarının ağrı ve inflamasyonun önemli mediyatörleri olan prostaglandin E2, lökotrien B4, interlökin 1 beta ve tümör nekroz faktör düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Bu mediyatörlerin SP ve PGE2 üzerinden oluşturduğu hiperaljezi ve allodini balneoterapi ile azaltılabilir. Çeşitli in vitro ve insanlarda yapılan çalışmalarda çamur tedavisi ve sıcak su banyolarının reaktif oksijen ve nitrojen salınımını azaltarak oksidan/antioksidan sistem üzerinde pozitif etkileri bulunmuştur. Tüm bu mekanizmalarla balneolojik tedavi yöntemleri FMS hastalarında etkili olabileceği söylenebilir (116,122,123).

Doğal olarak, uygulanan balneolojik kaynağın kimyasal özellikleri de etki üzerinde önemli rol oynar. Özellikle sülfat-bikarbonatlı sular ve iyodin ve bromin tuzları içeren sular FMS tedavisinde daha etkilidir(124).

Fibromiyalji tedavisi için oluşturulan tedavi kılavuzlarında balneoterapinin önemi giderek artmıştır. APS'nin 2005'te yayınladığı ve 2009'da güncellenen fibromiyalji tedavi kılavuzlarında balneoterapi nonfarmakolojik tedaviler arasında yer almakta ve kanıt düzeyi "II" olarak belirtilmektedir. Balneoterapi, EULAR'ın 2016'de yayınlanan önerilerinde kanıt düzeyi "Ia" olarak, Alman Bilimsel Tıp Derneğinin hazırladığı ve 2012 yılında yayınlanan kılavuzunda da balneoterapi kanıt düzeyi "II" olarak yer almaktadır (85-87).

FMS tedavisinde balneoterapi ve hidroterapinin teröpatik yararını belirlemek amacıyla Naumann ve arkadaşları tarafından yapılan metaanalizde, hidroterapi ile birlikte egzersizin ağrının azalması üzerinde etkili olduğuna dair orta- güçlü kanıt bulunmuştur. Termomineral sularla yapılan balneoterapinin ise ağrının azalmasının yanında hassas nokta sayısının

azalması ve hayat kalitelerinde artış gibi etkileri olduğuna dair orta düzeyde kanıt bulunmuştur. Ancak her iki tedavi yönteminin de depresif belirtiler üzerinde etkisi görülmemiştir (7).

Sonuç olarak balneoterapi, FMS tedavisinde diğer tedavi yöntemleri ile birlikte kullanılabilecek bir tedavi yöntemidir. Bu çalışmada peloidoterapi ile kombine olarak düz su ile yapılan balneolojik tedavinin FMS hastalarının klinik durumuna ve serum BDNF ve IGF-1 düzeylerine etkilerini araştırmayı planladık. Kür merkezlerinde uygulanan balneoterapi sırasında çevre değişikliği, iş ve ev hayatının stres faktörlerinden uzak olunmasının da klinik düzelmeye katkı sağlayabileceğini düşünerek, çalışmamızı kişinin günlük yaşamdan uzaklaşmadan ayaktan tedavi alacak ve tedavi öncesi ve sonrasında günlük rutinine devam edeceği şekilde planladık.

7. IGF-1

FMS hastalarının yaklaşık üçte birinde GH eksikliği ve serum IGF-1 düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır (125). GH etkilerini karaciğerden sentezlenen IGF-1, IGF-2 ve 6 farklı bağlayıcı protein aracılığıyla gösterir. Kaslar için en önemli mediyatörü IGF-1 dir(126). GH salgılanması; uyku, beslenme, sigara alışkanlığı ve fiziksel aktivite gibi birçok faktörden etkilenir(127). İstirahat halindeyken karaciğerden IGF-1 salınması için en önemli uyarıcı GH'dir(128). Egzersiz sırasında görülen IGF-1 artışı kaslardan salınmasına bağlıdır (129).

FMS hastalarının 24 saatlik GH profilleri incelendiğinde GH insensitivitesinden ziyade GH salınım eksikliği olduğu görülmüştür(130). FMS hastalarında sağlıklı kişilere göre ortalama GH salımı, GH pulse şiddeti ve Büyüme Hormonu Salgılayan Hormon (GHRH) – arjinin ile stimülasyon testine yanıt normalden düşüktür(131). Bu konudaki en geniş katılımlı çalışmada 495 FMS hastasında uygulanan insülin tolereans testlerinde %20 oranında GH yetersizliği (GH seviyesi <5 ng/ ml) ve hatta %7 oranında ciddi yetersizlik (GH <3 ng/ml) saptanmıştır(125).

FMS hastalarının neredeyse % 80 inde görülen uyku bozuklukları nedeniyle REM evresinin 3. ve 4. fazına erişemediklerinden, bu fazda salınması gereken GH'un yeterince salınamadığı düşünülmektedir(132).

Yetişkinlerde görülen GH eksikliğinde nadiren ağrı bildirilse de depresif durum, kas zayıflığı, soğuk intoleransı, hafıza sorunları ve genel sağlığın bozuk olması hissi FMS ile ortak semptomlarıdır(12,125).

GH'un FMS'deki etkisi IGF-1 aktivitesi ile ilişkilendirilebilir. IGF-1 nörogenezi uyarır ve oligodendrosit davranışlarını modüle eder(133,134). GH/IGF-1 aksının beyinde nöroprotektif etkinliği bilinmektedir(135). Beynin ağrıyı algılayan bölümü olan hipokampüste GH ve IGF-1 reseptörleri bulunması GH-IGF-1 aksının afferent ve efferent ağrı yollarında görev alarak ağrı modülasyonunda rol oynadığını düşündürmektedir(136). Ayrıca serum IGF-1 düzeyleri BOS'taki ağrı mediyatörleri olan SP ve Nöropeptid Y düzeyleriyle koreledir(137).

GH disfonksiyonu FMS hastalarında egzersiz testlerindeki ağrı skorlarında artışa yol açabilmektedir(138). Sağlıklı kişilerde düzenli egzersiz ile IGF-1 seviyeleri yükseltilebilirken FMS hastalarında uzun süreli egzersiz tedavisine rağmen bu artış gözlemlenemez(139).

IGF-1 düzeylerinin yükseltilmesiyle FMS hastalarında belirgin klinik iyileşme olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Örneğin IGF- seviyeleri 160 ng/mL altında olan FMS hastalarında, IGF-1 seviyelerini 250 ng/ml düzeyinde tutacak dozda aylık GH tedavisi verildiğinde, plasebo verilen gruba göre dokuz ayın sonunda FIQ skorları ve hassas nokta sayısında azalma sağlanmıştır(140).

GH etkinlik ve güvenliğini araştırmak için FMS hastalarında yapılan 18 ay süren randomize çift kör ve çok merkezli bir çalışmada 12 ay süreyle 0.006 mg/kg/gün GH tedavisi alan hastaların ağrıları %50 oranında azalmış ve hastaların yarısından fazlasında hassas nokta sayısı bu çalışmada kullanılan FMS tanı kriterlerine göre tanı için yeterli hassas nokta sayısı olan 11 in altına düşmüştür(141).

Daha önce yapılan bir çalışmada, egzersiz yapan FMS hastalarında yorgunluğun azalmasının, adipokinler ve IGF-1'deki değişikliklerle ilişkili olduğu bulunmuştur(14).

Kıkırdak metabolizmasında rolü olan IGF-1 osteoartroz hastalarında da önemlidir. Diz osteoartrozu hastalarında 12 seanslık peloidoterapi uygulamalarıyla serum IGF-1 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir(142).

Açıktır ki FMS hastalarında IGF-1 düzeyinin yükseltilmesi hastalık kliniğinde belirgin iyileşme sağlamaktadır. Çalışmamızda hastalarında ayaktan balneolojik tedavinin IGF-1 düzeylerine etkisini ve bu etkinin klinik seyirle ilişkisini araştırmayı planladık(14).

8. BDNF

BDNF, nörotrofinler ailesinin bir üyesidir. Nörotrofinler nöronal ve glial hücrelerden salınan endojen peptitlerdir. Sinir hücrelerinin fonksiyonunda, sağ kalımında, gelişiminde ve nöronal iletim ağında görev alırlar. Sinaptik plastisitenin düzenlenmesi, nöronların oksidatif stresten korunması ve nörogenezin uyarılması nörotrofinlerin görevleri arasındadır. Nörotrofin ailesinde sinir büyüme faktörü, BDNF, Nörotrofin-3 (NT-3) ve Nörotrofin-4/5 bulunur(143,144).

BDNF, mikrogliya ve astrositler tarafından üretilir. Böbrek, prostat, retina ve trombositlerde bulunur(144). İlk olarak domuz beyninden pürifiye elde edilmiştir. BDNF geni 11. kromozomda bulunur. Tüm nörotrofinler yaklaşık %50 oranında ortak aminoasit içerirler. Her nörotrofin bir ya da daha fazla tropomiyozin- ilişkili kinaz (trk) reseptörüne bağlanır (145).

BDNF eksitatuvar (glutamaterjik) sinapsları güçlendirirken inhibitör (GABAerjik) sinapsları zayıflatır. K^{+} - Cl^{-} Kotransporterlarda klor transportunu azaltarak, inhibitör nöronlarda inhibisyona neden olduğu gösterilmiştir(145).

BDNF hipokampal, kortikal nöronlar, dorsal kök ganglionları ve bazı periferik duyu nöronları dâhil birçok nöronun sağ kalım ve büyümesini destekleyen etkilere sahiptir. BDNF homozigot şekilde haraplanan farelerde nodosa-petrosal ganglion nöronları gelişmezken heterozigot olanlarda nodosa-petrosal ganglion nöronları gelişmiş ancak obezite ve spasyal öğrenmede bozukluklar görülmüştür(145).

BDNF'nin hafıza ve öğrenme üzerine etkileri ilgi odağı olmuştur. Uzun süreli hafızanın merkezi olan hipokampüste belirgin bir BDNF aktivitesi vardır. Bağlamsal öğrenme sırasında hipokampüste BDNF'nin ekspresyonu hızla artmaktadır. Maymunlarda yapılan bir çalışmada alet kullanımını öğrenme sırasında paryetal kortekste BDNF'nin upregüle olduğu gösterilmiştir (145).

BDNF'nin ağrı iletiminde nöromodülatör rol oynadığı düşünülmektedir. BDNF nosiseptif afferent nöronları sensitize eder. Santral ağrı sensitizasyonu, dorsal horn nöronlarının aktivite-ilişkili eksitabilitesinin artışıdır ve klinik olarak hiperaljezi ve allodini olarak görülür. BDNF sinyal iletiminin inhibisyonu ile santral ağrı duyarlılığının azaldığı elektrofizyolojik ve davranışsal verilerle ortaya konmuştur(145).

Mikroglialardan BDNF salınmasının santral sensitizasyonu tetiklediği bilinmektedir. Periferel nosiseptörlerde BDNF etkisiyle uzun süreli sensitizasyon ve primer afferent liflerde normalden farklı ve uzun süreli bir aktivite görülür. Nosiseptif primer yolakların majör sonlanma yeri olan substantia gelatinosadaki etkisiyle BDNF nöropatik ağrıya neden olur (144).

BDNF birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Alzheimer hastalarından alınan örneklerde hipokampusta, BDNF mesajcı-Ribonükleik asitin (mRNA) ve substantia nigrada BDNF proteininin düşük olduğu gösterilmiştir. Huntington hastalarında üretilen Huntingtin proteininin de BDNF transkripsiyonunu arttırdığı ve BDNF'nin striatal nöronlarda trofik desteğin kaybolmasına neden olarak hastalık patogeneğinde etkili olduğu düşünülmektedir. Tüm bu bilgilerle endojen BDNF düzeylerine müdahalenin, bazı nörolojik hastalıklarda tedavi şansı olabileceği öngörülmektedir(145).

In vitro ve *in vivo* çalışmalarla BDNF nin epileptik atakların altında yatan elektrofizyolojik ve davranışsal süreçlerde rol aldığı düşünülmektedir. Direk BDNF amplifikasyonu ile *in vitro* hipereksitabilite oluştuğu ve BDNF overekspresyonuyla farelerde spontan nöbetler oluştuğu gösterilmiştir. Temporal lob epilepsisi olan insanların hipokampus örneklerinde de BDNF ekspresyon artışı olduğunun gösterilmesi, BDNF'nin epilepsi oluşumunda rolü olduğu ve hatta antiepileptikler için yeni bir hedef olabileceği fikrini doğurmuştur(145).

BDNF artışının, FMS dahil bir çok kas iskelet sistemi ağrılarının patogeneğinde görev aldığı düşünülmektedir. FMS hastalarında serum BDNF düzeyleri benzer yaş dağılımındaki sağlıklı kişilere göre yüksektir (146). Serum BDNF düzeyleri FMS hastalarında yaş, cinsiyet, hastalık süresi, önceki depresyon tanısının varlığı, düşük doz antidepresan kullanımından bağımsızdır(147). FMS hastalarında serum BDNF düzeyi depresyon skorları ile doğru; basınç ağrı eşiği ile ters orantılıdır(148).

İtalya'da FMS hastaları ile yapılan bir çalışmada hem peloid tedavisinin hem de balneoterapinin klinik olarak düzelmenin yanında serum BDNF düzeylerinde azalma sağladığı ve bu azalmanın 12. haftaya kadar sürdüğü gösterilmiştir(11).

BDNF'nin purifikasyonundan itibaren beyin gelişimi fizyolojisi ve patolojileri üzerine etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Nöral gelişim ve sağ kalımındaki belirgin görevleri yanında sinaptik plastisite, epilepsi ve santral sensitizasyonu gibi patolojik süreçlerde yer alır. Bazı nörodejeneratif hastalıklarda yeni bir tedavi hedefi olabilir. Çalışmamızda FMS gibi santral

sensitizasyonun hastalık patogenezinde merkezi bir rol oynadığı düşünölen, klinik olarak hiperaljezi ve allodini görölen bir hastalıkta, hastane koşullarında uygulanan balneolojik tedavinin BNDF düzeylerine etkisini araştırmayı amaçladık.



III. GEREÇ VE YÖNTEM

A. Çalışma dizaynı

Gerçekleştirdiğimiz çalışma randomize kontrollü tek kör paternle dizayn edildi.

B. Katılımcılar

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı (İÜ ITF TEHK AD) Lökomotor Sistem Hastalıkları Polikliniğinde Ocak 2012- Şubat 2018 tarihleri arasında muayene edilmiş hastaların kayıtları veri tabanında tarandı. Toplam 4933 FMS tanılı hasta kaydına ulaşılmıştır. Yaş kriterlerini sağlayan kadın hastalardan 4133 hastanın 160 tanesine telefonla ulaşılmıştır. Değerlendirme için iletişim bilgilerine ulaşılan ve çağrılan 120 hastadan 100 tanesi gelmiştir. Değerlendirme sonucu çalışma kriterlerimizi karşılayan ve çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden 80 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışmaya alınma ölçütleri:

- 1- ACR 2010 tanı kriterlerine göre FMS tanısı almış olması,
- 2- 18-70 yaş arasında kadın olması,
- 3- Çalışmaya katılmayı kabul etmesi,

Çalışmadan dışlanma ölçütleri:

- 1- Herhangi bir majör psikiyatrik ya da metabolik hastalığı olması,
- 2- İnflamatuvar veya endokrin hastalık olması,
- 3-Son 1 ay içinde tedavisinde belirgin değişiklik yapılmış olması,
- 4- Alkol ve madde kullanım bozukluğunun olması,
- 5-Son 6 ay içinde balneolojik tedavi almış olması,
- 6-Gebelik, emzirme
- 7-Balneolojik tedavi kontrendikasyonu olması
- 8- İnsülin kullanıyor olması.

Çalışma İÜ ITF TEHK AD Akademik Kurul Kararı ile başlatılmış, Helsinki Bildirgesine göre yürütülmüş ve İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onaylanmıştır (Ek1,2). İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinasyon birimi tarafından değerlendirilmiş ve desteklenmiştir.

Değerlendirme öncesinde tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formları doldurulmuştur (Ek-3).

Çalışmaya katılmayı kabul eden ve gönüllü olur formunu dolduran 80 hasta bilgisayar ortamında randomizasyonla tedavi ve kontrol olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

Her iki grup tedavi öncesi(kontrol grubunda başlangıç), tedavi sonunda (kontrol grubunda 12. gün), tedaviden sonraki 1. ayda ve 3. ayda klinik ölçeklerle Görsel Analog Skala (VAS) ile Ağrı Değerlendirmesi (AD-VAS), Görsel Analog Skala ile Hasta Global Değerlendirmesi (HGD-VAS), Görsel Analog Skala ile Doktor Global Değerlendirilmesi (DGD-VAS), Revize Fibromiyalji Etki Anketi (R-FIQ), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Kısa Form-36 (SF-36) ile kör bir hekim eşliğinde doldurulup değerlendirilmiştir.

Tüm hastaların aç durumdayken kilo ve boy ölçümleri yapılmıştır. Tedavi grubundan tedavi öncesi, tedavi sonu ve 3. ayda; kontrol grubundan ise başlangıç ve 12. gün ve 3. ayda olmak üzere toplam üç kez alınan kan örnekleri 15 dakika bekletildikten sonra 3000rpm devirdetoplam 15 dakika santrifüjlenerek serumu ayrıştırılmış ve uygun koşullarda dondurulmuştur.

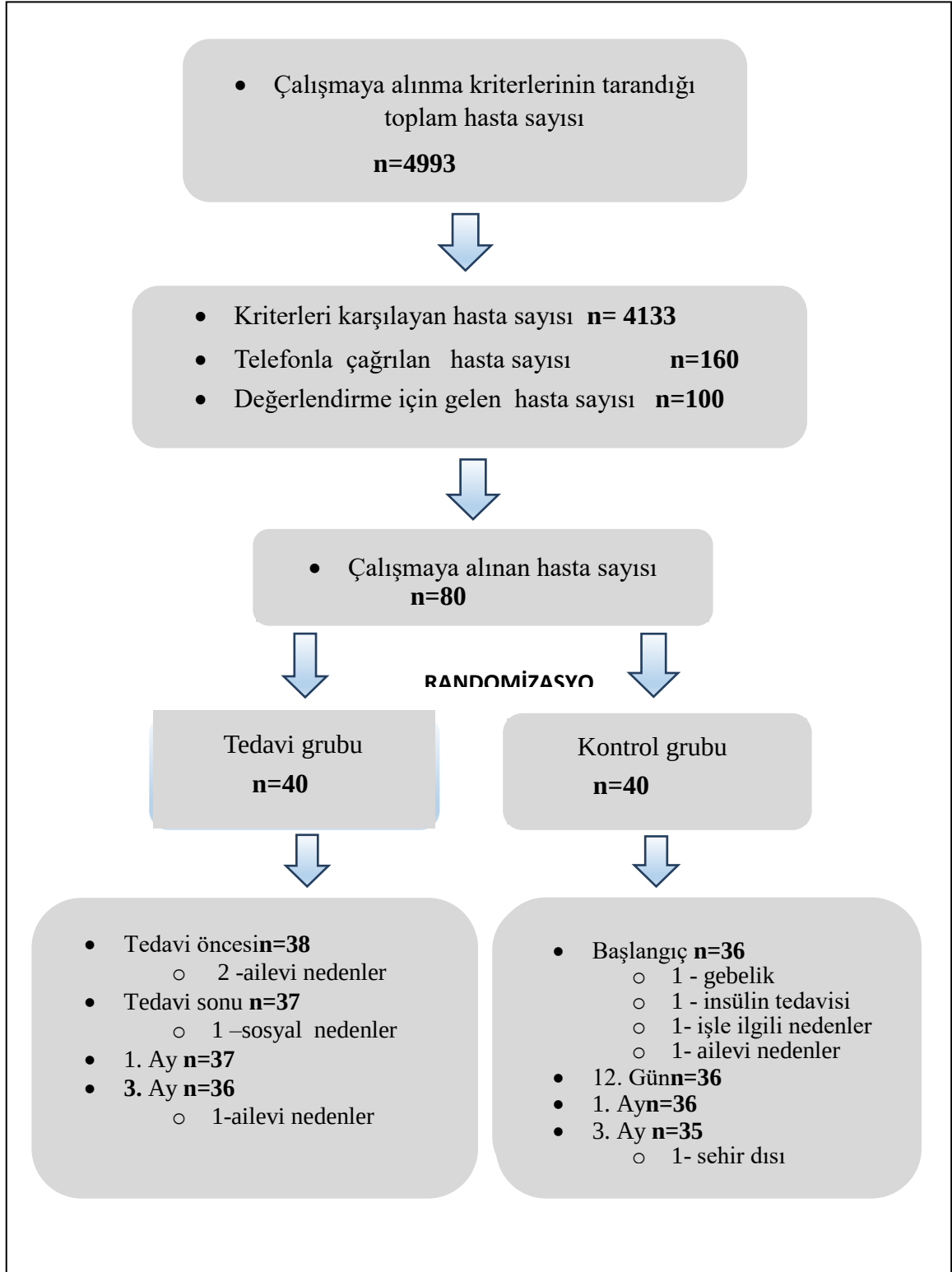
Tedavi grubunda 2 hasta ailevi nedenlerle tedaviye başlamadan çalışmadan ayrılmıştır. Tedaviye başlayan hastalardan 1 tanesi sosyal nedenlerle yalnızca bir gün tedavi almış ve kürü tamamlamamıştır. Tedavi sonunda 37 hasta kontrole alınmıştır. 1 hasta ailevi nedenlerle 3. ay kontrolüne gelmediğinden; 3. ay kontrolünü 36 hasta tamamlamıştır.

Kontrol grubunda 1 hasta gebelik, 1 hasta insülin tedavisine başladığı için, 1 hasta işle ilgili nedenler, 1 hasta ailevi nedenlerle olmak üzere toplam 4 hasta randomizasyondan sonra çalışmadan ayrılmıştır. 12.gün ve 1. ay kontrollerine 36 hasta katılmıştır. 3. ay kontrolüne 1 hasta şehir dışında olduğu için katılmamış ve 3. ay kontrolünü 35 hasta tamamlamıştır.

Tedavi sırasında hastaların tedavilerini sonlandırmayı gerektirecek yan etki izlenmemiştir. Bir hastada ilk gün hipotansiyon atağı izlenmiştir.

Çalışma akış şeması Şekil III-1'de verilmiştir.

Şekil III-1: Çalışma Algoritması



C. Tıbbi Müdahaleler

Balneolojik ayaktan tedavi rejimi, 2 hafta boyunca hafta içi her gün birer seans hidroterapi ve peloidoterapiden oluşmaktadır. Balneolojik ayaktan tedavi rejimi ülkemizde sosyal sağlık hizmeti sistemi tarafından ödeme kapsamındadır.

1. Hidroterapi

Hidroterapi, 36-38°C düz su havuzunda 20 dakika baş su dışında immersiyoñ şeklinde toplamda 10 uygulama olarak uygulanmıştır. Hidroterapi seanslarında, hastalar havuzda genelde oturmuş veya ayakta durmuş ve serbestçe hareket etmelerine izin verilmiştir ancak herhangi bir su içi egzersizi verilmemiştir.Şekil III.2 hidroterapi havuzunun bir fotoğrafını göstermektedir.

Kontrol grubuna herhangi bir ek tedavi verilmedi, rutin tedavilerine devam edildi ve çalışma bitiminde aynı tedavinin verilmesi planlandı.

2. Peloidoterapi

Peloidoterapi, servikal bölgeye, 20 dakika süreyle 45°C lokal topikal peloid paketi şeklinde, toplamda 10 uygulama olarak yapılmıştır. Tecrübeli hemşire tarafından, krem si kıvamda ve yeterli miktarda peloid 2-3 cm kalınlığında olacak şekilde derinin üzerine direk olarak yerleştirilmektedir. Sonrasında, peloidin uygulama sıcaklığının korunması için peloid folyo ve havlu ile örtülmektedir. Uygulama boyunca hastalar, oturmakta ya da yüz üstü/ yan uzanmaktadırlar. Kliniğimizde kullanılan peloid, %90 magnezit ve %10 sepiolit içeren doğal materyalin Tuzla Kaplıcası mineralli suyu ile karıştırılması ile artifisyel olarak hazırlanmıştır. Peloid analiz raporu Ek- 4'te verilmiştir.



Şekil III-2: İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı Balneolojik Tedavi Ünitesi'ndeki hidroterapi havuzunun bir fotoğrafı

D. Sonuç Ölçütleri ve Veri Toplama Araçları

1. Sosyodemografik Veri Formu

Katılımcıların sosyodemografik özelliklerini belirlemek ve kaydetmek için, bu çalışmada kullanılmak üzere 20 maddelik yarı yapılandırılmış soru formu oluşturulmuştur(Ek-5).

Gönüllülerin boy uzunluğu (cm) boy ölçerli mekanik tartı kullanılarak, çıplak ayak, ayaklar yere düz basmış, topuklar bitişik, dizler gergin ve vücut dik pozisyonda iken 1 mm hassasiyetinde, vücut ağırlığı (kg) ise ince kıyafetlerle, aç karnına 100 g hassasiyetinde ölçülmüş, BMI hesaplanmıştır.

2. Görsel Analog Skala

100 mm uzunluğunda yatay bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımlaması kısaca yazılmış ve hastadan kendi durumununbu çizgi üzerinde hangi noktaya uygun olduğunu gösteren bir işaret (çizgi yada nokta) koyması istenmiştir. VAS, ağrı gibi nitel sağlık parametrelerinin değerlendirilmesinde ya da hastaların subjektif global sağlık değerlendirmesinin nicelleştirilmesi için kullanılabilmektedir. Yüksek skorlar ağrının yüksekliğine işaret etmektedir.

- VAS Hastanın Ağrı Değerlendirmesi:Ağrı değerlendirme için bir uca ‘yok’, diğer uca ‘çok şiddetli’ yazılır ve hastadurumunu bu çizgi üzerinde işaretler. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu hastanın ağrısının şiddetini belirtmektedir.
- VAS Hasta Global Değerlendirmesi:Hastanın genel iyilik halini sorgulamaktadır. Ölçeğin bir ucuna ‘Çok iyi’, diğer ucuna ise ‘Çok kötü’ yazılır. Hastadan hastalık etkisini ve hastalığı ile başa çıkabilme yeteneğini global olarak değerlendirerek, kendi durumuna en uygun noktayı işaretlemesi istenmiştir.
- VAS Doktor Global Değerlendirilmesi: Bir ucunda ‘Çok iyi’, diğer ucuna ise ‘Çok kötü’ yazılı olan ölçek üzerinde doktor hastanın genel iyilik halini değerlendirir (Ek-6).

3. **Revize Fibromiyalji Etki Anketi**

FMS hastalarında fonksiyonel durumu ölçmek amacıyla geliştirilmiş ve ülkemize özgü geçerlilik güvenirlik uyarlaması yapılmıştır (149,150). Bu ölçek; orijinal FIQ'de olduğu gibi 21 maddeden oluşur. Tüm sorular, 10 olası en kötü durumu gösteren 10 puanlık bir sayısal puanlama ölçeğine dayanmaktadır. Hastadan her soruya 10 noktalı görsel ölçekte durumuna uygun noktayı işaretlemesi istenmektedir. Her sorudan alınacak maksimum puan 10 dur. Üç alt başlığı vardır. İlk başlıkta fonksiyonelliği sorgulayan 9 soru bulunur. Bu bölümdeki 9 soruya verilen yanıtların sayısal karşılıkları toplanır ve 3'e bölünür. Skor 0-30 arasındadır. İkinci alt başlıkta genel etkilerle ilgili 2 soru bulunur ve aynı şekilde puanlandırılır, puanlar toplanır. Skor 0-20 arasındadır. Üçüncü alt başlık ise semptomları değerlendiren 10 soru içerir. Üçüncü bölüm puanları toplanır ve 2'ye bölünür. Skor 0-50 arasındadır. Toplam skor için her üç alt başlığın sonuç değerleri toplanır ve 0- 100 arasında değer alır. Yüksek değerler olumsuz etkiye işaretir (150)(Ek-7).

4. **Beck Depresyon Ölçeği**

Türkçe formunun geçerlilik ve güvenirliliği yapılmıştır (151). Yanıtlayan kişide depresyon yönünden riski belirleyen ve depresif belirtilerin düzeyini ölçen toplam 21 tane kendini değerlendirme cümlesi içerir. Dörtlü Likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Her madde 0-3 arasında giderek artan puan alır ve bunların toplanması ile elde edilen toplam puan 0-63 arasında değişir. Ölçeğin Türkçe için geçerlilik ve güvenirlik makalesinde kesme puanı 17 olarak kabul edilmiştir Türk toplumunda 14-18 hafif, 19-29 orta, 20-63 şiddetli depresyonu göstermektedir (152) (Ek-8).

5. **Kısa Form-36**

Yüksek geçerlilikte bir yaşam kalitesi indeksidir. 8 başlık altında 36 soru içermektedir Fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel problemler yaşanan fiziksel sınırlamalar (fiziksel sınırlamalar), ruhsal problemler nedeniyle yaşanan sınırlamalar (ruhsal sınırlamalar), ruhsal iyilik hali (ruhsal sağlık), yorgunluk ve enerji durumu (vitalite), vücut ağrısı, genel sağlık durumunun algılanması değerlendirilir. Bu anketin sonunda verilen cevaplar özel bir hesaplama sistemi ile değerlendirilerek, 8 başlığa dair puanlar hesaplanır. Daha yüksek puanlar sağlık durumunun daha iyi olduğuna işaret etmektedir (153) (Ek-9).

6. Laboratuvar Inceleme

Tüm katılımcılarda kan örneklerin toplanması ve ölççeklerin doldurulması aynı gün içerisinde yapılmıştır. Takiplerde sabah saat 8:30-10:00 arasında venöz kan örnekleri alınmıştır. Kan örnekleri 15 dakika bekletildikten sonra 3000rpm de 20 dakika süre ile santrifüjlenerek uygun kaplarda -80 C° de analiz yapılncaya kadar saklanmıştır.

Serum BDNF ölçümü BOSTER Human BDNF PicoKine™ Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay (ELISA) Kiti (Boster Biological Technology, Pleasanton, ABD.)ile yapılmıştır. Kitin sensitivitesi; 15 pg/ml, çalışma aralığı; 31,2-2000 pg/ml'dir.

Serum IGF-1 ölçümü DIASOURCE IGF-1- EAISA (Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay)kiti (DIAsource ImmunoAssays S.A. Louvain-la-Neuve – Belçika) kullanılarak ELISA yöntemi ile yapılmıştır. Kitin hassasiyeti 7,8 ng/ml çalışma aralığı 10-760 ng/ml'dir.

E. Körleme

Gerçekleştirdiğimiz çalışma randomize kontrollü tek kör paternle dizayn edilmiştir. Hastaların klinik değerlendirmeleri, hastaların hangi gruba dahil olduğunu bilmeyen bir hekim tarafından yapılmıştır. Sonuçların istatistiksel analizi de çalışmaya kör bir hekim tarafından yapılmıştır.

F. İstatistiksel Analiz

Powerandsamplesize.com'da yapılan örneklem büyüklüğü hesaplamasında tip 1 hata %5 tip 2 hata %20 ve güç (power) %80 olmak üzere; iki grup arasında 10 birimlik fark ve 15 birimlik standart sapma anlamlı olacak şekilde minimal örneklem büyüklüğü her grup için 36 hasta çıkmaktadır. Hastaların tedaviye uyum sorunları kapsamında hem çalışma hem kontrol grubuna dört hasta eklenerek toplamda 80 hastayı kapsayan bir çalışma planlanmış ve yapılmıştır.

Elde edilen verilere ait tanımlayıcı değerler ortalama, standart sapma, sayı ve % frekanslar olarak hesaplanmış ve tablolar halinde verilmiştir.

Verilerin normal dağılıma uyumu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren demografik özellikler bakımından çalışma ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında independent samples t-test kullanılmıştır. Kategorik tipteki özelliklere ait kategorilerin gruplara dağılımı Pearson Ki-kare analizi ile incelenmiştir. Klinik ölççeklerin ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesinde normal dağılım göstermeyen veriler için nonparametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Grupların kendi içindeki

zamana bağlı değişimlerinin hesaplanmasında normal dağılım göstermeyen veriler için ise Wilcoxon işaretili sıra testi kullanılmıştır.

İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $P<0.05$ alındı ve hesaplamalar SPSS (Versiyon 21.0. Armonk, NY: IBM Corp) programında yapılmıştır.



IV. BULGULAR

A. Sosyodemografik Özellikler

Hastaların değerlendirilen sosyodemografik verileri analiz edildiğinde iki grup arasında yaş,boy, kilo, BMI (vücut kütle indeksi), hastalık süresi, hastalık tanı süresi, eğitim düzeyi, aylık gelir düzeyi, medeni hal, çalışma durumu, sigara kullanımı, depresyon tanısı, antidepresan kullanımı, migren tanısı ve aile hikayesi varlığı açısından anlamlı fark izlenmedi. Revize ACR 2010 FMS değerlendirmesindeki yaygın ağrı indeksi (WPI) ve semptom şiddet skoru (SSS) skorları açısından da tedavi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo IV-1, Tablo IV-2, Tablo IV-3, Tablo IV-4)

Tablo IV-1: Grupların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması-1 (sayısal değişkenler)

Gruplar		n	Ort	SS	P*
Yaş (yıl)	Tedavi	40	45,58	9,669	0,501
	Kontrol	40	47,10	10,507	
n:İlgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı Ort:Ortalama SS:Standart Sapma					
*İstatistiksel hesaplamada T test kullanılmıştır.					

Tablo IV-4: Grupların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması-4 (kategorik değişkenler)

Demografik özellik	Kontrol		Tedavi		Toplam		p*
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Çalışma Durumu							
Çalışmıyor	25	62,5	28	70	53	66,3	0,478
Çalışıyor	15	37,5	12	30	27	33,8	
Sigara Kullanımı							
Kullanıyor	13	32,5	15	37,5	28	35	0,639
Kullanmıyor	27	67,5	25	62,5	52	65	
Aile hikayesi							
Var	7	17,5	7	17,5	14	17,5	<0.001
Yok	33	82,5	33	82,5	66	82,5	
Ek hastalık							
Depresyon	3	7,5	7	17,5	10	12,5	0,176
Migren	2	5	2	5	4	5	<0.001
Antidepresan kullanımı							
Amitriptilin	1	2,5	1	2,5	2	2,5	<0.001
Pregabalin	3	7,5	1	2,5	4	5	
SSRI	1	2,5	4	10	5	6,25	
SNRI	6	15	4	10	10	12,5	
*İstatistiksel hesaplamada Chi – square değeri alınmıştır							

B. Klinik ölçekler

1. Ağrı Değerlendirmesi

Tedavi grubunda ağrı değerlendirmesinde (AD-VAS) tedavi sonrası, 1. ay ve 3. ay puanlarındatedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir (Tablo IV-5).

Tablo IV-5: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ayAD-VAS puanları

AD-VAS	Tedavi Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdalik	75.yüzdalik	P*
Tedavi öncesi	38	71,00	60,75	77,25	
Tedavi sonrası	37	43,00	26,00	63,50	<0.001
1. Ay	37	37,00	23,00	46,50	<0.001
3. Ay	36	44,00	35,50	53,00	<0.001
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:tedavi öncesine göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

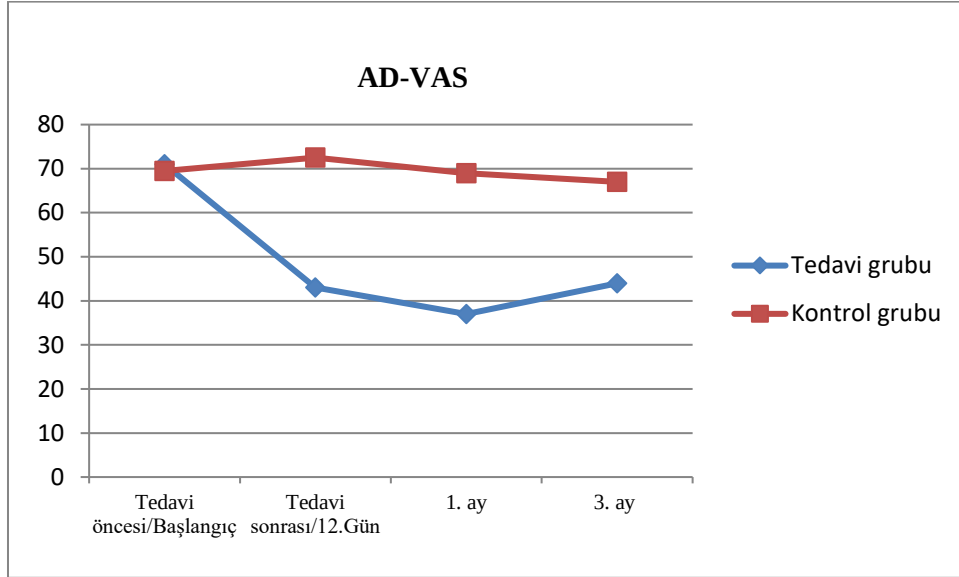
Kontrol grubunda ağrı değerlendirmesinde 12. gün 1. ve 3. ay ölçüm değerlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır (Tablo IV-6).

Tablo IV-6: Kontrol grubu başlangıç, 12. gün, 1. ve 3. ay AD-VAS puanları

AD-VAS	Kontrol Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdalik	75.yüzdalik	P*
Başlangıç	36	69,50	62,00	80,50	
12.Gün	36	72,50	61,25	84,75	0,255
1. Ay	36	69,00	58,25	80,00	0,644
3. Ay	35	67,00	52,00	76,00	0,164
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

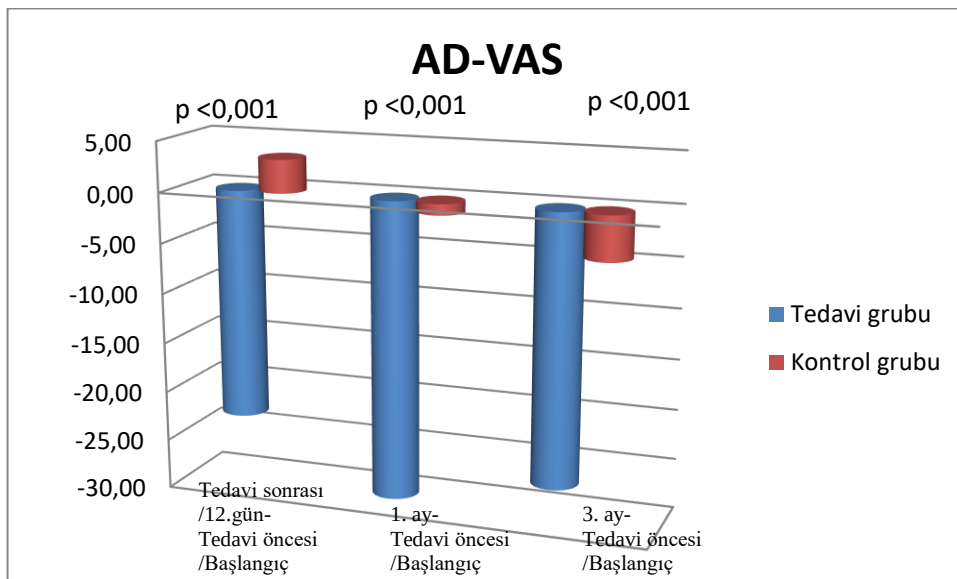
Tedavi ve kontrol grubunun tedavi öncesi/başlangıç AD-VAS puanları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki grubun ağrı değerlendirmesinin tedavi öncesi/başlangıç, tedavi sonrası/12. gün, 1. ve 3. ay ölçüm değerlerindeki değişimi Grafik IV-1'de verilmiştir.

Grafik IV-1: AD-VAS puanlarının zamana göre değişimi



Ağrı değerlendirme puanlarının tedavi öncesi/başlangıca göre farklarının gruplar arası karşılaştırılmasında; sonrakipuanlarındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği saptanmıştır (Grafik IV-2).

Grafik IV-2: AD- VAS tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması



2. Hasta Global Değerlendirmesi

Tedavi grubunda hasta global değerlendirmesinde tedavi sonrası, 1. ve 3. ay puanlarındatedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir (Tablo IV-7).

Tablo IV-7: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ay HGD-VAS puanları

HGD-VAS	Tedavi Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdilik	75.yüzdilik	P*
Tedavi öncesi	38	71,00	54,75	80,00	
Tedavi sonrası	37	42,00	19,00	58,50	<0.001
1. Ay	37	38,00	19,50	47,00	<0.001
3. Ay	36	38,50	21,50	45,00	<0.001
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:tedavi öncesine göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

Kontrol grubunda hasta global değerlendirmesinde 12.gün, 1. ve 3. ay değerlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (Tablo IV-8).

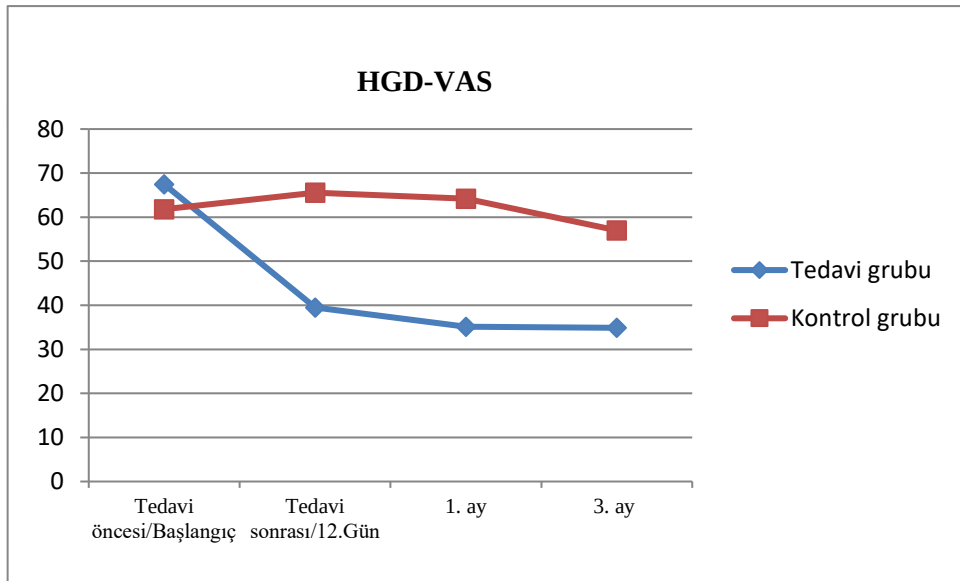
Tablo IV-8: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün, 1. ve 3.ay HGD-VAS puanları

HGD-VAS	Kontrol Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdilik	75.yüzdilik	P*
Başlangıç	36	62,00	49,25	75,00	
12.Gün	36	66,50	49,75	78,50	,283
1. Ay	36	66,50	51,25	78,00	,438
3. Ay	35	59,00	42,00	69,00	,174
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı,*.Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

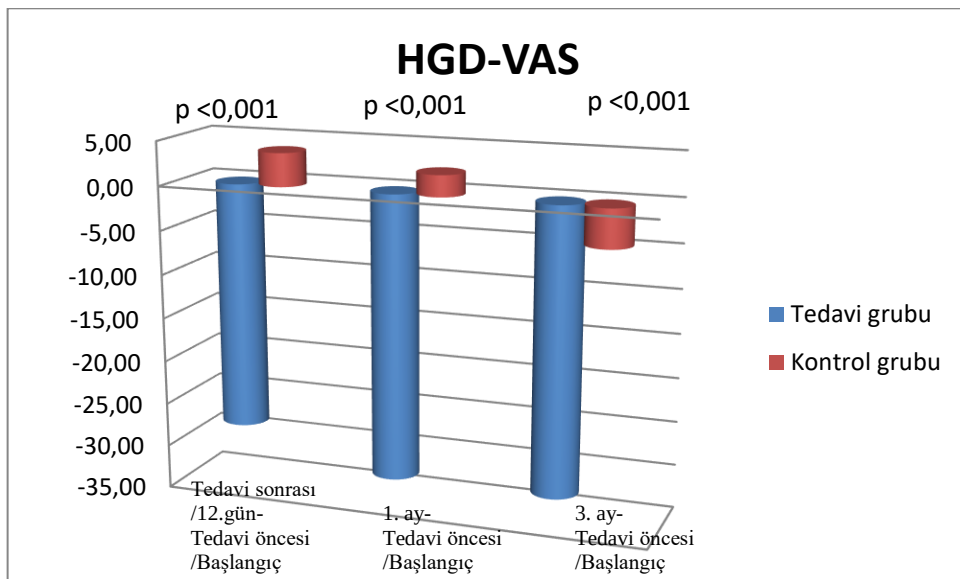
Tedavi ve kontrol grubunun tedavi öncesi/başlangıç hasta global değerlendirme puanları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki grubun hasta global değerlendirilmesinin tedavi öncesi/başlangıç, tedavi sonrası/12. gün, 1. ve 3. ay değişimi Grafik IV-3'de verilmiştir.

Hasta global değerlendirme puanlarının tedavi öncesi/başlangıca göre farklarının gruplar arası karşılaştırılmasında; tedavi sonrası/12. gün, 1. ve 3. ay puanlarındaki değişim tedavi grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Grafik IV-4).

Grafik IV-3: HGD-VAS puanlarının zamana göre değişimi



Grafik IV-4: HGD-VAS tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması



3. Doktor Global Değerlendirmesi

Tedavi grubunda doktor global değerlendirmesinde (DGD-VAS) tedavi sonrası, 1. ve 3. aypuanlarındatedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir (Tablo IV-9).

Tablo IV-9: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ay DGD-VAS puanları

DGD-VAS	Tedavi Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdilik	75.yüzdilik	P*
Tedavi öncesi	38	68,00	59,25	76,25	
Tedavi sonrası	37	42,00	23,50	56,00	<0.001
1. Ay	37	38,00	22,00	49,50	<0.001
3. Ay	36	40,00	28,50	48,50	<0.001
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:tedavi öncesine göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

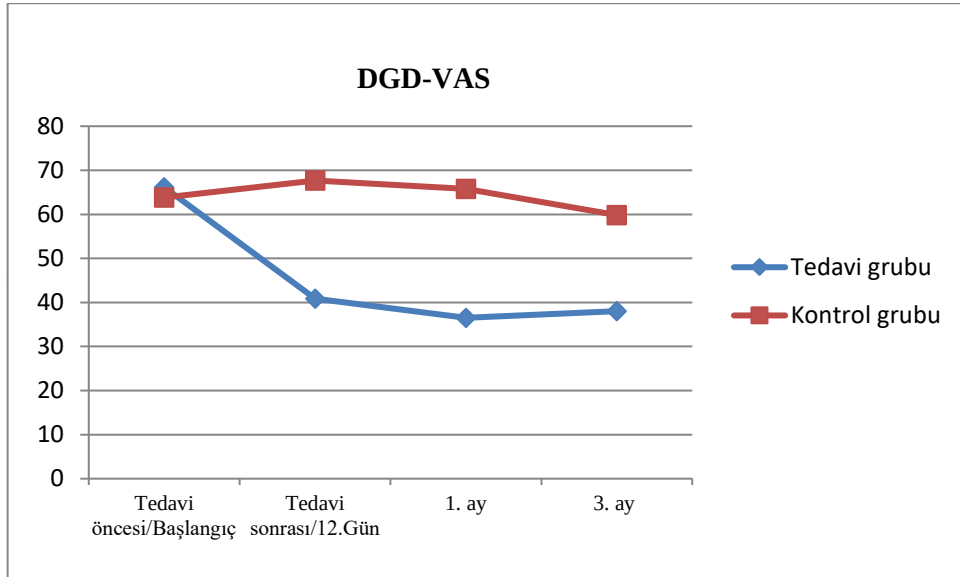
Kontrol grubunda doktor global değerlendirmesinde 12. gün 1. ve 3. ay ölçüm değerlerinde başlangıca göre istatistiksel anlamlı bir değişim saptanmamıştır (Tablo IV-10).

Tablo IV-10:Kontrol grubu başlangıç, 12.gün, 1. ve 3. ay DGD-VAS puanları

DGD-VAS	Kontrol Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdilik	75.yüzdilik	P*
Başlangıç	36	64,00	55,50	75,00	
12.Gün	36	68,00	59,00	79,00	,107
1. Ay	36	66,50	56,00	78,00	,381
3. Ay	35	60,00	50,00	72,00	,222
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı,*:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

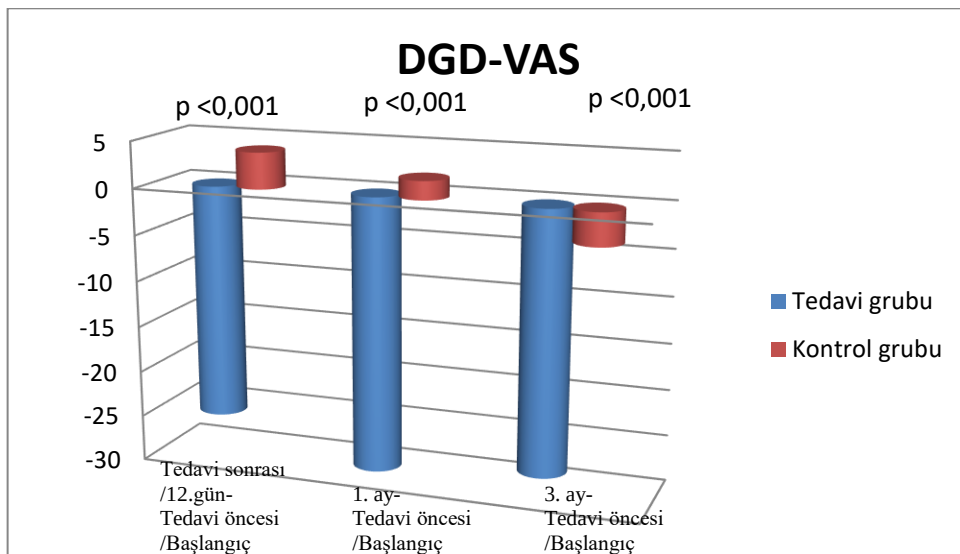
Tedavi ve kontrol grubu başlangıç doktor global değerlendirmesi puanları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun doktor global değerlendirmesinin tedavi öncesi/başlangıç, tedavi sonrası/12. gün, 1. ve 3. ay ölçüm değerlerindeki değişimi Grafik IV-5'te verilmiştir.

Grafik IV-5: DGD-VAS puanlarının zamana göre değişimi



Doktor global değerlendirme puanlarının başlangıca göre farklarının gruplar arası karşılaştırılmasında; başlangıç ile 12. Gün, 1. ay ve 3. ay puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği saptanmıştır (Grafik IV-6).

Grafik IV-6: DGD-VAS tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması



4. Revize Fibromiyalji Etki Anketi

R-FIQ Fonksiyon: Tedavi grubunda R-FIQ Fonksiyon değerlendirmesi (R-FIQ Fonksiyon) tedavi sonrası, 1. ve 3. ay puanları tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir (Tablo IV-11).

Tablo IV-11: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ay R-FIQ-Fonksiyon puanları

R- FIQFonksiyon	Tedavi Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdelerik	75.yüzdelerik	P*
Tedavi öncesi	38	19,60	14,53	24,31	
Tedavi sonrası	37	16,30	10,50	22,65	0,018
1. Ay	37	12,66	8,33	20,00	0,002
3. Ay	36	15,17	10,08	20,25	0,002
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

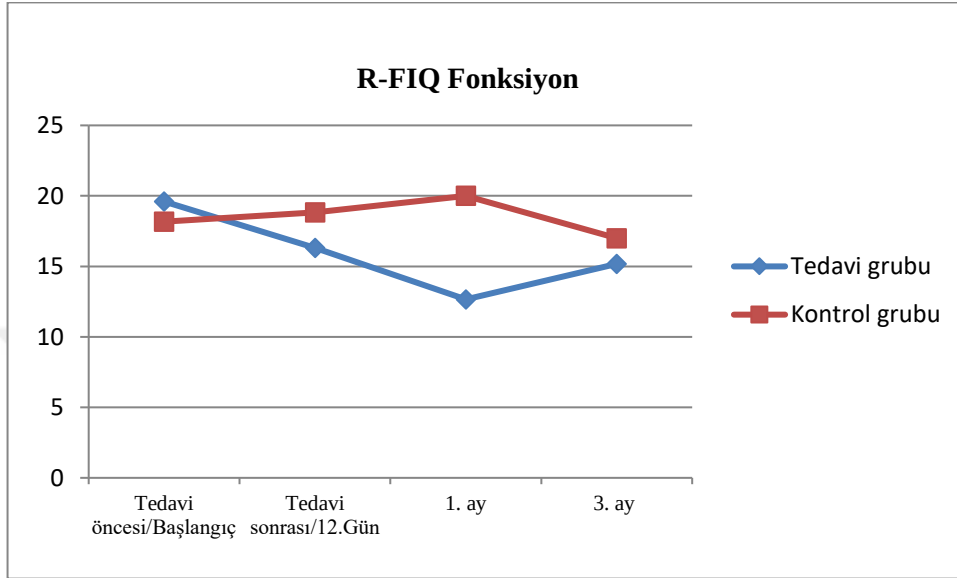
Kontrol grubunda R-FIQ Fonksiyon değerlendirmesi puanlarında başlangıç değerlerine göre sonraki takiplerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (Tablo IV-11).

Tablo IV-12: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün, 1. ve 3. ay R-FIQ Fonksiyon puanları

R-FIQFonksiyon	Kontrol Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdelerik	75.yüzdelerik	P*
Başlangıç	36	18,17	13,50	20,92	
12.Gün	36	18,83	14,66	21,66	0,663
1. Ay	36	20,00	14,00	22,66	0,301
3. Ay	35	17,00	12,66	21,00	0,592
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

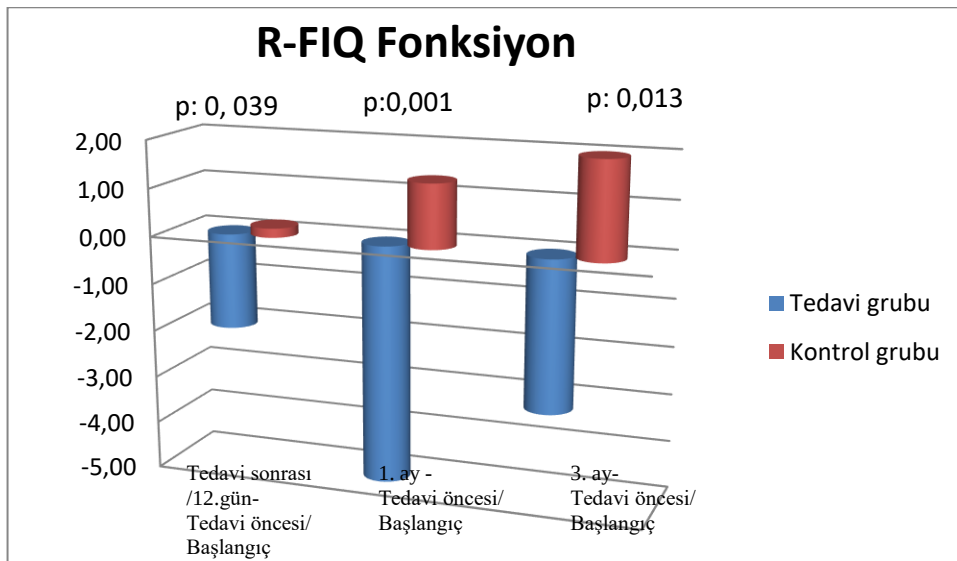
Tedavi ve kontrol grubu tedavi öncesi/başlangıç R-FIQFonksiyon puanları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki grubun R-FIQFonksiyon puanları tedavi öncesi/başlangıç,tedavi sonrası/12. gün 1. ve 3. ay değişimi Grafik IV-7'de verilmiştir.

Grafik IV-7: R-FIQ-Fonksiyon puanlarının zamana göre değişimi



R-FIQFonksiyon puanlarının tedavi öncesi/başlangıca göre farklarının gruplar arası karşılaştırılmasında; tedavi sonrası tüm takiplerde tedavi grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. (Grafik IV-8).

Grafik IV-8: R-FIQ Fonksiyon tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması



R- FIQGenel Etki: Tedavi grubunda R- FIQGenel Etki puanlarındatedavi sonrası, 1. ve 3. ay puanlarındatedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir (Tablo4-13)

Tablo IV-13: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ayR- FIQ Genel Etki puanları

R-FIQGENEL ETKİ	Tedavi Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdilik	75.yüzdilik	P*
Tedavi öncesi	38	14,00	8,75	17,00	
Tedavi sonrası	37	11,00	6,00	15,50	0,014
1. Ay	37	8,00	3,50	13,50	0,008
3. Ay	36	10,00	4,50	13,75	<0.001
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı,*:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

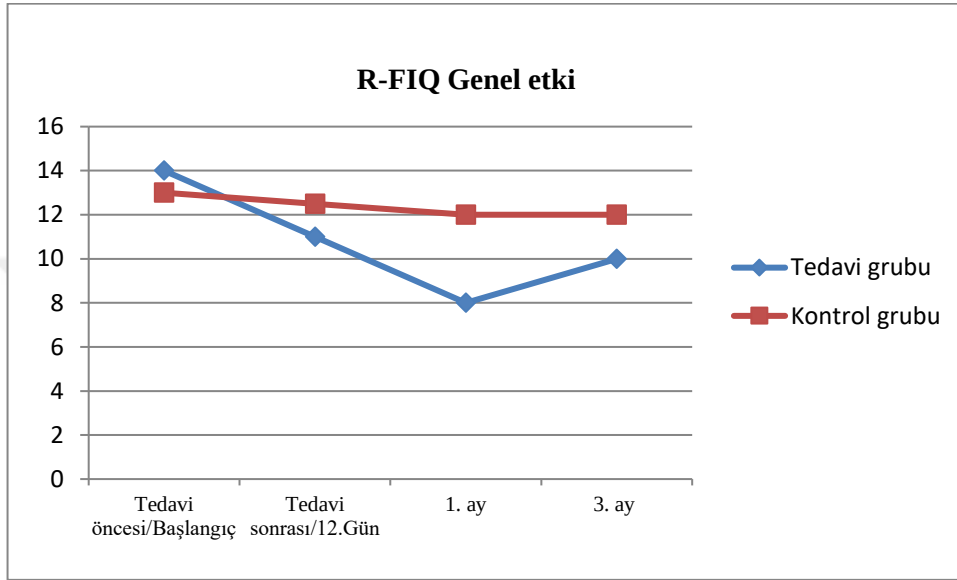
Kontrol grubunda R- FIQGenel etki puanlarında başlangıç değerlerine göre sonraki ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (Tablo IV-14).

Tablo IV-14: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün, 1. ve 3. ay R-FIQ Genel Etki puanları

R-FIQ GENEL ETKİ	Kontrol Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdilik	75.yüzdilik	P*
Başlangıç	36	13,00	9,00	16,00	
12.Gün	36	12,50	9,00	17,00	0,959
1. Ay	36	12,00	6,50	16,75	0,679
3. Ay	35	12,00	6,00	16,00	0,603
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı,*:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır..					

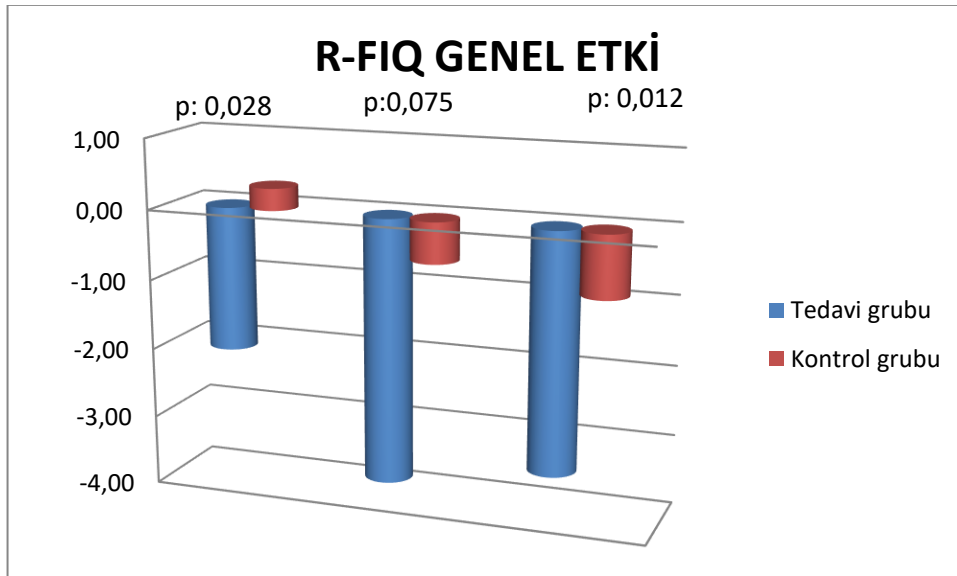
Tedavi ve kontrol grubu tedavi öncesi/başlangıç R-FIQ Genel etki puanları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki grubun R-FIQ Genel etki puanları tedavi öncesi/başlangıç, tedavi sonrası/12. gün 1. ve 3. ay değişimi Grafik IV-9'da verilmiştir

Grafik IV-9: R-FIQ Genel etki puanlarının zamana göre değişimi



R-FIQ Genel etki puanlarının tedavi öncesi/başlangıca göre farklarının gruplar arası karşılaştırılmasında; tedavi sonrası/12. gün ve 3. ay puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği saptanmıştır (Grafik IV-10).

Grafik IV-10: R-FIQ Genel etki tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması



R-FIQSemptom: Tedavi grubunda R- FIQSemptom puanlarında tedavi sonunda bir düşüş gözlemlense de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 1. ve 3. ay puanlarındaise istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir (Tablo4-15)

Tablo4-15: Tedavi grubu R-FIQ Semptom tedavi sonu, 1. ve 3. ay puanları

Tablo IV-15: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ayR-FIQ Semptom puanları

R-FIQSemptom	Tedavi Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdilik	75.yüzdilik	P*
Tedavi öncesi	38	34,75	27,00	40,88	
Tedavi sonrası	37	33,50	22,50	38,50	0,122
1. Ay	37	27,00	18,25	34,50	0,021
3. Ay	36	28,50	21,38	34,00	0,001
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

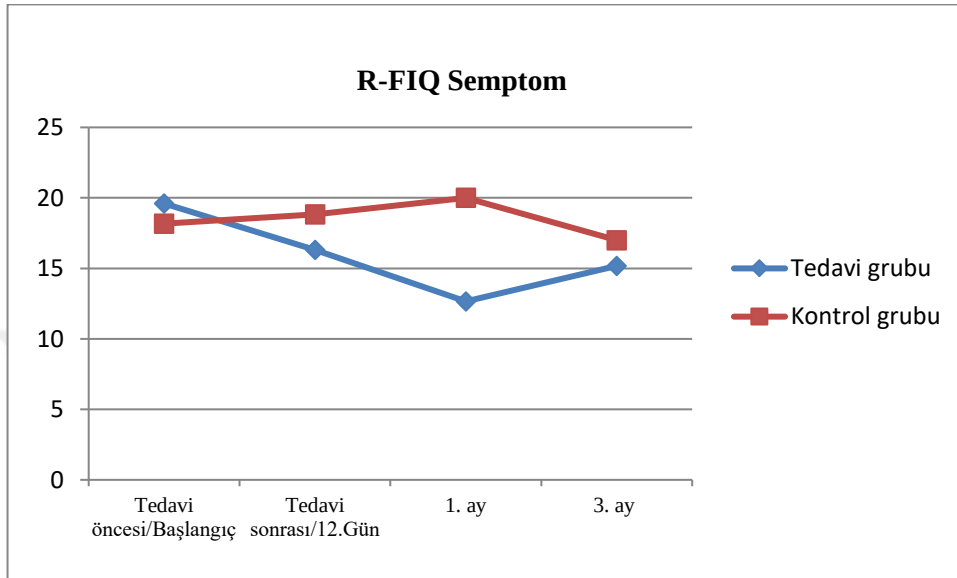
Kontrol grubunda R-FIQSemptom puanlarında başlangıç değerlerine göre sonraki ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (Tablo IV-16).

Tablo IV-16: Kontrol grubu 12. gün, 1. ve 3. ay R- FIQ Semptom puanları

R-FIQ Semptom	Kontrol Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdilik	75.yüzdilik	P*
Başlangıç	36	33,50	26,00	36,50	
12.Gün	36	33,25	30,13	37,00	0,174
1. Ay	36	34,25	28,63	38,50	0,403
3. Ay	35	30,50	26,00	38,50	0,879
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

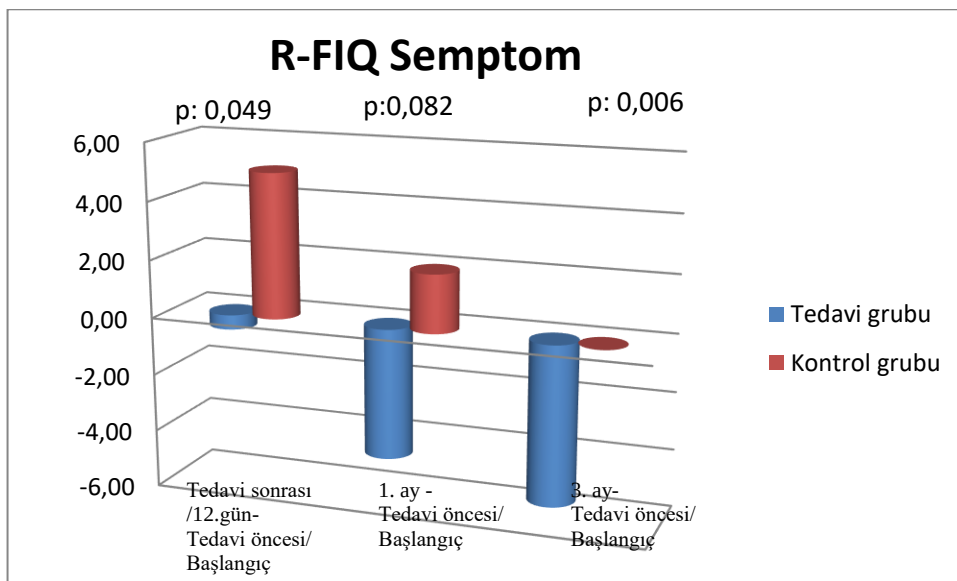
Tedavi ve kontrol grubu tedavi öncesi/başlangıç R- FIQSemptompuanları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki grubun R-FIQSemptom puanları tedavi öncesi/başlangıç, tedavi sonu/12. gün 1. ve 3. ay değişimi Grafik IV-11'de verilmiştir.

Grafik IV-11: R- FIQ Semptom puanlarının zamana göre değişimi



R-FIQ Semptompuanlarının tedavi öncesi/başlangıca göre farklarının gruplar arası karşılaştırılmasında; tedavi sonrası/12. gün ve 3. ay puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği 1. ayda göstermediği saptanmıştır. (Grafik IV-12).

Grafik IV-12: R- FIQ Semptom tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması



R-FIQ Toplam: Tedavi grubunda R- FIQToplam puanlarında tedavi sonrası, 1. ve 3. ay puanlarındatedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir (Tablo4-17).

Tablo IV-17: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ayR-FIQ Toplam puanları

R-FIQ Toplam	Tedavi Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdilik	75.yüzdilik	P*
Tedavi öncesi	38	68,97	52,68	82,35	
Tedavi sonrası	37	64,00	38,50	73,50	0,030
1. Ay	37	45,00	34,75	61,33	0,002
3. Ay	36	52,00	37,45	65,50	<0.001
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı,*:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

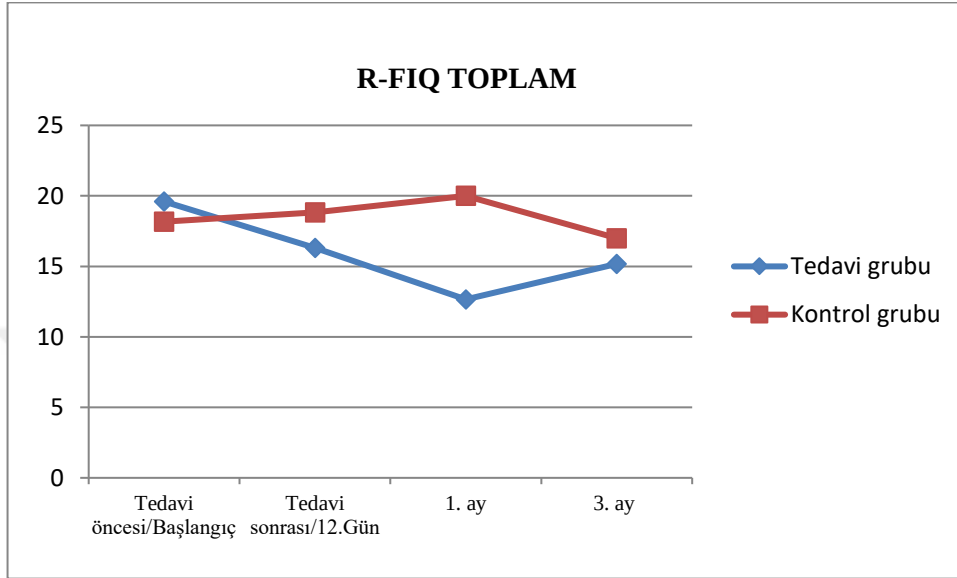
Kontrol grubunda R-FIQToplam 12. gün, 1. ve 3. ay puanlarında başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (Tablo IV-18).

Tablo IV-18: Kontrol puanlarında 12.gün, 1. ve 3. ay grubu R-FIQ Toplam puanları

R-FIQToplam	Kontrol Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdilik	75.yüzdilik	P*
Başlangıç	36	63,25	52,37	72,45	
12.Gün	36	65,73	59,00	72,38	0,296
1. Ay	36	66,67	49,15	76,62	0,437
3. Ay	35	60,66	42,66	75,10	0,851
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı,*:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

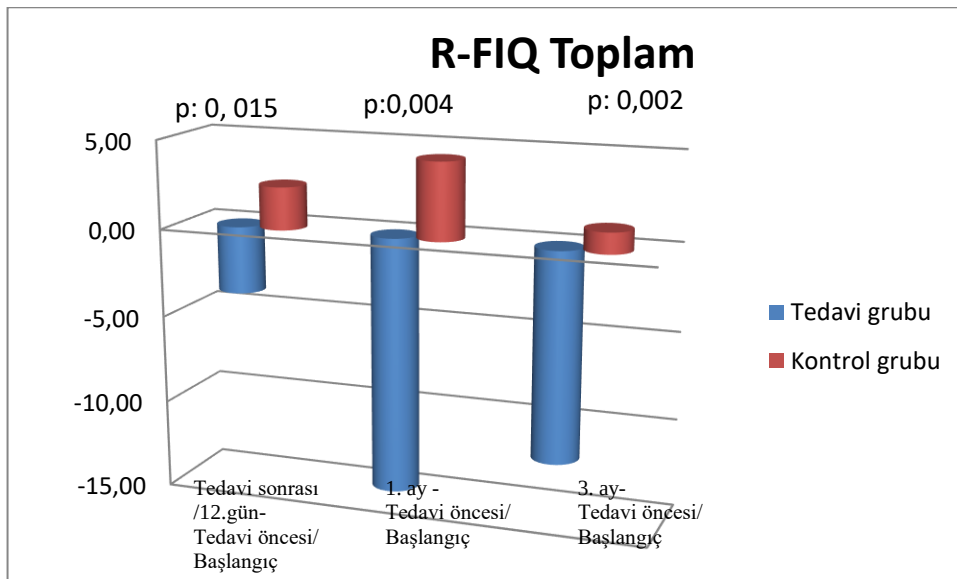
Tedavi ve kontrol grubu tedavi öncesi/başlangıç R- FIQToplam puanları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki grubun R-FIQToplam puanları tedavi öncesi/başlangıç tedavi sonrası/12. gün 1. ve 3. ay değişimi Grafik IV-13'te verilmiştir

Grafik IV-13: R-FIQ Toplam te puanlarının zamana göre değişimi



R-FIQ Toplam puanlarının tedavi öncesi/başlangıca göre farklarının gruplar arası karşılaştırılmasında; tedavi sonrası/ 12. gün, 1. ve 3. ay puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği saptanmıştır (Grafik IV-14).

Grafik IV-14: R- FIQ Toplam tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması



5. Beck Depresyon Ölçeği

Tedavi grubunda BDÖ puanlarında tedavi sonrası, 1. ve 3. ay puanlarındatedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir(Tablo IV-19).

Tablo IV-19: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ayBDÖ puanları

BDÖ	TedaviGrubu				
	n	Ortanca	25. yüzdalik	75.yüzdalik	P*
Tedavi öncesi	38	19,00	10,75	22,50	
Tedavi sonrası	37	13,00	7,50	20,50	0,007
1. Ay	37	14,00	7,00	20,50	0,038
3. Ay	36	10,50	5,00	19,00	0,002
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı,*:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

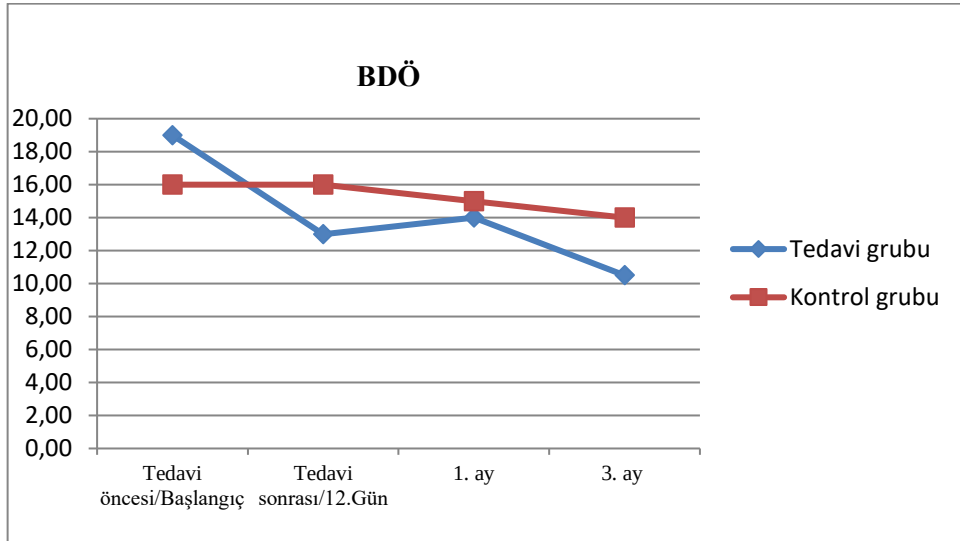
Kontrol grubunda BDÖ puanlarındaölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo IV-20).

Tablo IV-20: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün, 1. ve 3. ay BDÖ puanları

BDÖ	Kontrol Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdalik	75.yüzdalik	P*
Başlangıç	36	16	10,25	23	
12.Gün	36	16	11,25	22	0,855
1. Ay	36	15	8,25	23	0,543
3. Ay	35	14	10	24	0,241
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı,*:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

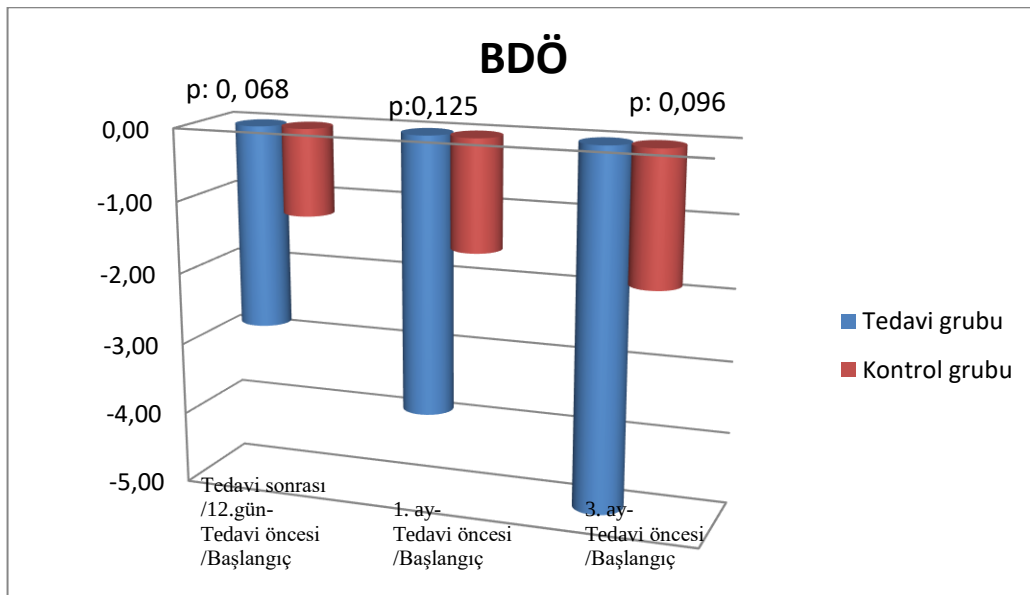
Tedavi ve kontrol grubunun tedavi öncesi/başlangıç BDÖ puanları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki grubun BDÖ puanlarının tedavi sonu/12. gün, 1. ve 3. ay değişimi Grafik IV-15'te verilmiştir.

Grafik IV-15: BDÖ puanlarının zamana göre değişimi



BDÖ puanlarının, tedavi öncesi/başlangıç ile sonraki puanları arasındaki farkların gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir (Grafik IV-16).

Grafik IV-16: BDÖ tüm puanların tedavi öncesi/başlangıça göre gruplar arası karşılaştırılması



6. Kısa Form-36

a) Fiziksel Fonksiyon

Tedavi grubunda SF-36 Fiziksel Fonksiyon puanlarında tedavi sonrası, 1. ve 3. ay puanlarındatedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir (Tablo IV-19).

Tablo IV-21: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. aySF- 36 Fiziksel Fonksiyon puanları

SF-36 Fiziksel Fonksiyon	Tedavi Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdalik	75.yüzdalik	P*
Tedavi öncesi	38	42,50	30,00	55,00	
Tedavi sonrası	37	50,00	37,50	70,00	0,018
1. Ay	37	60,00	47,50	75,00	0,001
3. Ay	36	60,00	45,00	78,75	<0.001
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

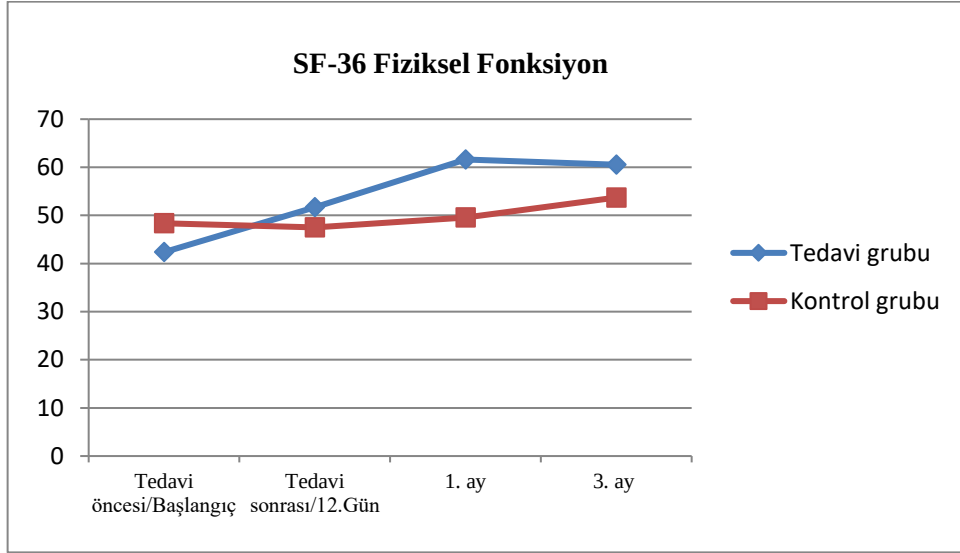
Kontrol grubunda SF-36 Fiziksel Fonksiyon 12.gün, 1. ve 3. ay puanlarında başlangıca göre istatistiksel anlamlı bir fark izlenmemiştir (Tablo IV-22).

Tablo IV-22:Kontrol grubu başlangıç, 12.gün, 1. ve 3 ay SF-36 Fiziksel Fonksiyon puanları

SF-36 Fiziksel Fonksiyon	Kontrol Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdalik	75.yüzdalik	P*
Başlangıç	36	50,00	15,00	60,00	
12.Gün	36	45,25	15,00	60,00	0,644
1. Ay	36	50,00	15,00	65,00	0,715
3. Ay	35	50,00	20,00	70,00	0,178
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

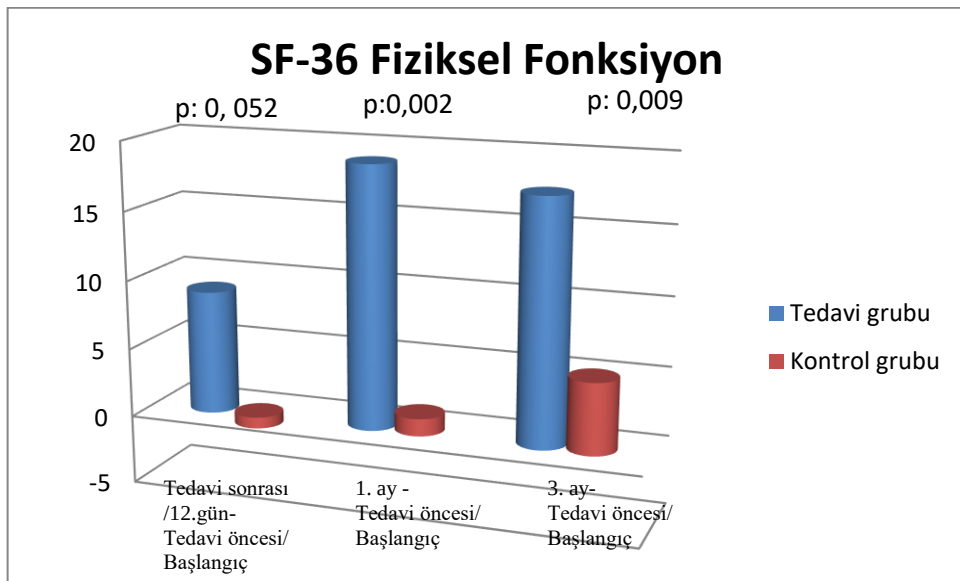
Tedavi ve kontrol gruplarının SF-36 fiziksel fonksiyon tedavi öncesi/başlangıç puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki grubun tedavi öncesi/ başlangıç, tedavi sonrası/12. gün, 1. ay, ve 3 ay puanları değişimi Grafik IV-17’de gösterilmiştir.

Grafik IV-17: SF-36 Fiziksel Fonksiyon puanlarının zamana göre değişimi



SF-36 Fiziksel Fonksiyon puanlarının, tedavi öncesi/başlangıç puanları arasındaki farkların gruplar arası karşılaştırılmasında 1. ve 3. ay puanlarında anlamlı fark saptanmıştır (Grafik IV-18).

Grafik IV-18: SF-36 Fiziksel Fonksiyon tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması



b) Fiziksel Sınırlamalar

Tedavi grubunda SF-36 Fiziksel Sınırlamalar puanlarında tedavi sonrası, 1. ve 3. ay puanlarındatedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir (Tablo IV-23).

Tablo IV-23: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. aySF-36 Fiziksel Sınırlamalar puanları

SF-36 Fiziksel sınırlamalar	Tedavi Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdalik	75. yüzdalik	P*
Tedavi öncesi	38	0,00	0,00	25,00	
Tedavi sonrası	37	25,00	0,00	50,00	,017
1. Ay	37	50,00	18,75	100,00	<0,001
3. AY	36	25,00	0,00	75,00	,001
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

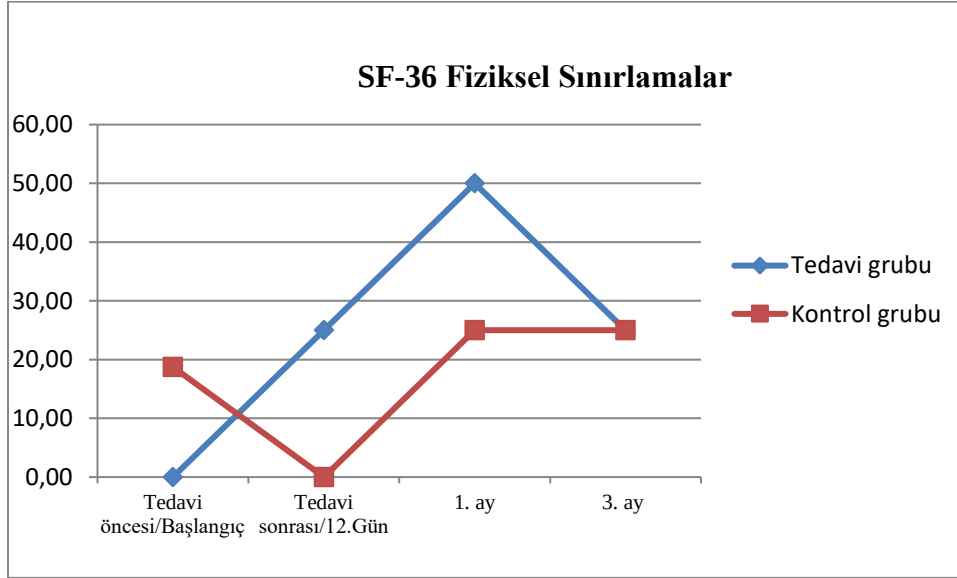
Kontrol grubunda SF-36 Fiziksel Sınırlamalar 12.gün, 1. ve 3. ay puanlarında başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim izlenmemiştir (Tablo IV-24).

Tablo IV-24:Kontrol grubu başlangıç, 12. gün, 1. ve 3. ay SF-36 Fiziksel sınırlamalar puanları

Fiziksel sınırlamalar	Kontrol Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdalik	75. yüzdalik	P*
Başlangıç	36	18,75	0,00	43,75	
12.Gün	36	0,00	0,00	43,75	0,435
1. Ay	36	25,00	0,00	75,00	0,067
3. Ay	35	25,00	0,00	50,00	0,301
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

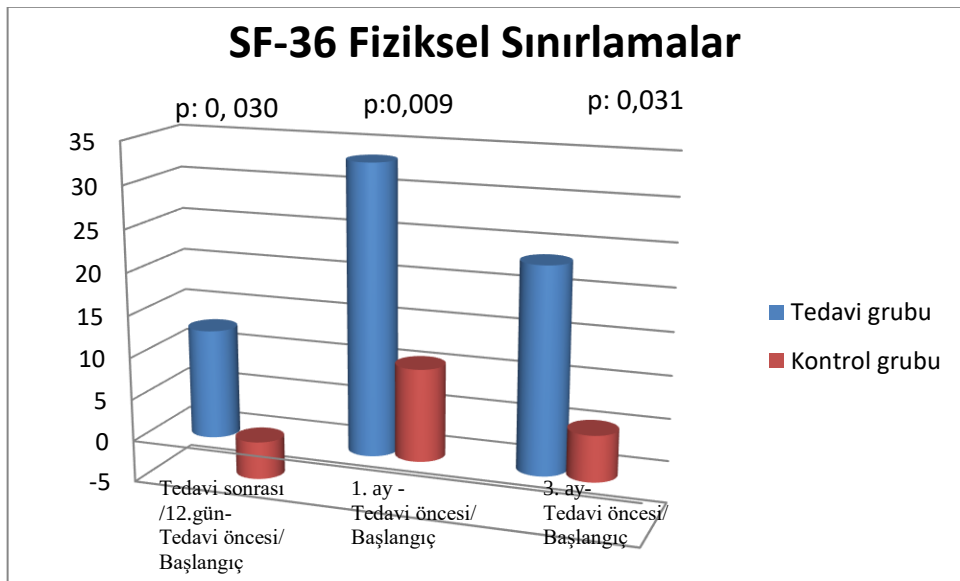
Tedavi ve kontrol gruplarının SF-36 Fiziksel sınırlamalar tedavi öncesi/başlangıç puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki grubun tedavi öncesi/ başlangıç, tedavi sonrası/12. gün, 1. ve 3 ay puanları değişimi Grafik IV-19'da gösterilmiştir.

Grafik IV-19: SF-36 Fiziksel sınırlamalar puanlarının zamana göre değişimi



SF-36 Fiziksel sınırlamalar puanlarının, tedavi öncesi/başlangıç puanları arasındaki farkların gruplar arası karşılaştırılmasında tedavi sonu/12.gün, 1.ay ve 3. ay puanlarında anlamlı fark saptanmıştır (Grafik IV-20).

Grafik IV-20: SF-36 Fiziksel Sınırlamalar tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması



c) Vücut Ağrısı

Tedavi grubunda SF-36 Vücut Ağrısı puanlarında tedavi sonrası, 1. ve 3. ay puanlarında tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir (Tablo IV-25).

Tablo IV-25: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ay SF-36 Vücut Ağrısı puanları

SF-36 Vücut Ağrısı	Tedavi Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdilik	75. yüzdilik	P*
Tedavi öncesi	38	22,50	12,50	45,00	
Tedavi sonrası	37	35,00	22,50	62,50	,004
1. Ay	37	45,00	22,50	60,00	,004
3. Ay	36	45,00	32,50	57,50	,001
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

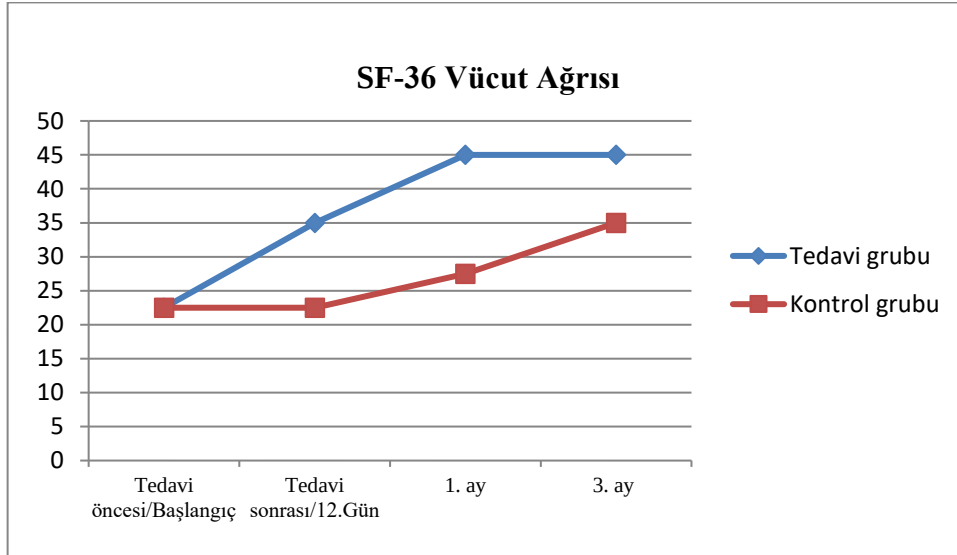
Kontrol grubunda SF-36 Vücut Ağrısı puanlarında 12. gün ve 1. ay puanlarında başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ancak 3. ay puanlarında başlangıca göre istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır (Tablo IV-26).

Tablo IV-26: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün, 1. ve 3. ay SF-36 Vücut Ağrısı puanları

SF-36 Vücut Ağrısı	Kontrol Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdilik	75. yüzdilik	P*
Başlangıç	36	22,50	22,50	35,00	
12.Gün	36	22,50	22,50	35,00	,944
1. Ay	36	27,50	22,50	48,75	,075
3. Ay	35	35,00	22,50	45,00	,009
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

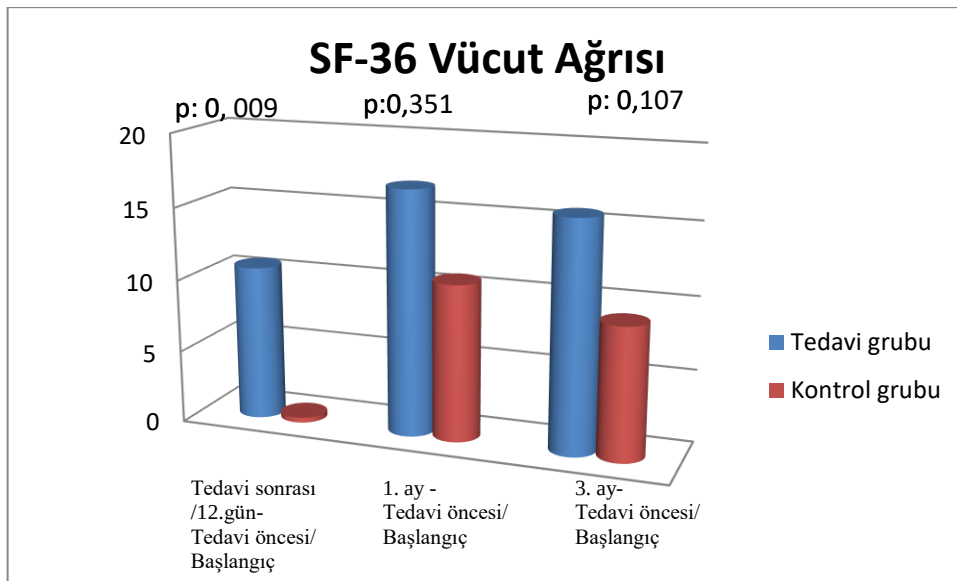
Tedavi ve kontrol gruplarının SF-36 Vücut Ağrısı tedavi öncesi/başlangıç puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki grubun tedavi öncesi/başlangıç, tedavi sonrası/12. Gün, 1. ve 3 ay puanları değişimi Grafik IV-21’de gösterilmiştir.

Grafik IV-21: SF-36 Vücut Ağrısı puanlarının zamana göre değişimi



SF-36 Vücut Ağrısı puanlarının, tedavi öncesi/başlangıç puanları arasındaki farkların gruplar arası karşılaştırılmasında tedavi sonu/12.gün puanlarında anlamlı fark saptanmıştır (Grafik IV-22).

Grafik IV-22: SF- 36 Vücut Ağrısı tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması



d) Sosyal Fonksiyon

Tedavi grubunda SF-36 Sosyal Fonksiyonpuanlarında tedavi sonrası,1. ve 3. ay puanlarında tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir (Tablo IV-29).

Tablo IV-27: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1.ve 3. ay SF-36 Sosyal Fonksiyon puanları

Sosyal Fonksiyon	Tedavi Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdilik	75. yüzdilik	P*
Tedavi öncesi	38	37,50	25,00	62,50	
Tedavi sonrası	37	50,00	31,25	75,00	0,001
1. Ay	37	62,50	37,50	75,00	0,010
3. Ay	36	50,00	37,50	71,88	0,016
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı,*:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

Kontrol grubunda SF-36 Sosyal Fonksiyonpuanlarında 12. gün, 1. ve 3. ay puanlarında başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmemiştir (Tablo IV-30).

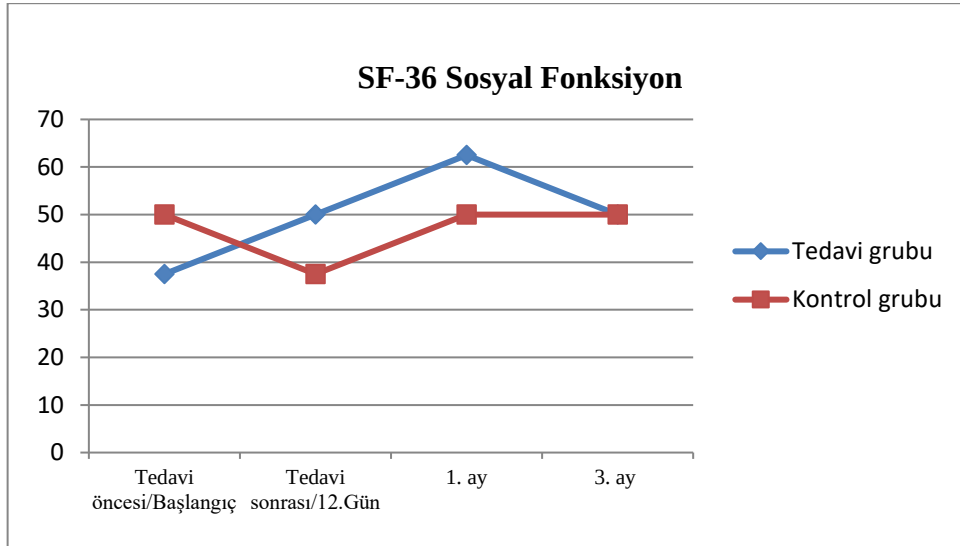
Tablo IV-28: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün, 1. ve 3. ay SF-36 Sosyal Fonksiyon puanları

SF-36 Sosyal Fonksiyon	Kontrol Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdilik	75. yüzdilik	P*
Başlangıç	36	50,00	25,00	59,38	
12.Gün	36	37,50	25,00	50,00	0,422
1. Ay	36	50,00	25,00	62,50	0,094
3. Ay	35	50,00	25,00	62,50	0,509
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı,*:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

Tedavi ve kontrol grupları arasında SF-36 Sosyal Fonksiyon tedavi öncesi/başlangıç puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki grubun

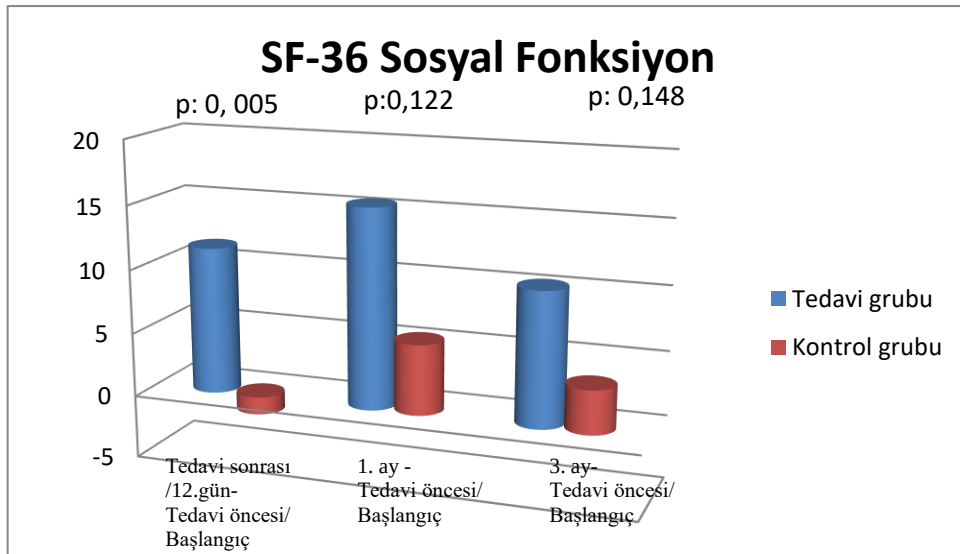
tedavi öncesi/ başlangıç, tedavi sonrası/12. gün, 1. ay ve 3 ay puanları değişimi Grafik IV-23'te gösterilmiştir.

Grafik IV-23: SF-36 Sosyal Fonksiyon puanlarının zamana göre değişimi



SF-36 Sosyal Fonksiyon puanlarının, tedavi öncesi/başlangıç puanları arasındaki farkların gruplar arası karşılaştırılmasında tedavi sonu/12.günpuanlarında anlamlı fark saptanmıştır (Grafik IV-24).

Grafik IV-24: SF- 36 Sosyal Fonksiyon tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması



e) Ruhsal Sağlık

Tedavi grubunda SF-36 Ruhsal Sağlık puanlarında 1. ve 3. ay puanlarında başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir ancak tedavi sonrasında bir artış gözlenirse de bu artış tedavi öncesi puanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo IV-29).

Tablo IV-29: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ay SF-36 Ruhsal Sağlık puanları

SF-36 Ruhsal Sağlık	Tedavi Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdelerik	75. yüzdelerik	P*
Tedavi öncesi	38	48,00	32,00	61,00	
Tedavi sonrası	37	52,00	28,00	66,00	,283
1. Ay	37	56,00	44,00	78,00	,026
3. AY	36	56,00	36,00	71,00	,017
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

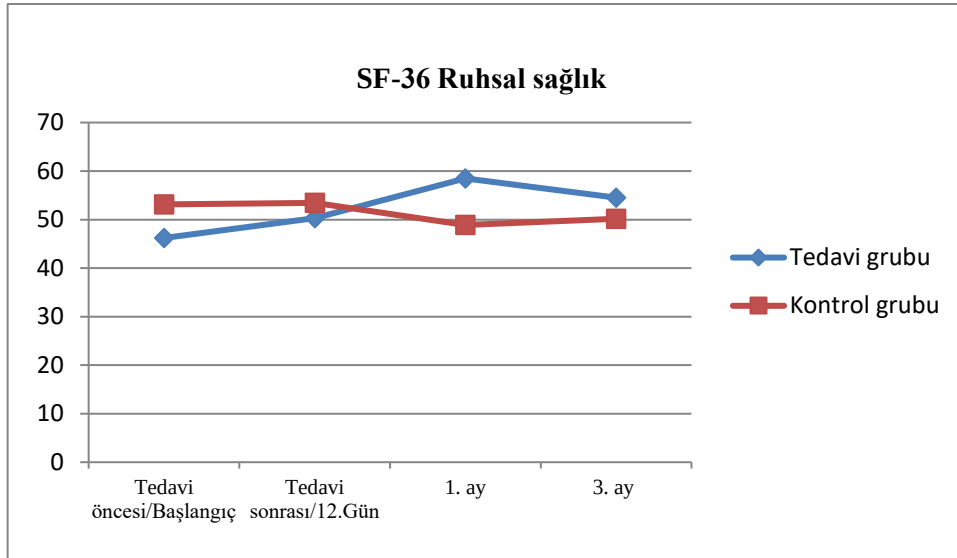
Kontrol grubunda SF-36 Ruhsal Sağlık puanlarında 12.gün, 1. ve 3. ay puanlarında başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim bulunmamıştır (Tablo IV-30).

Tablo IV-30: Kontrol grubu başlangıç, 12. gün, 1. ve 3. ay SF-36 Ruhsal Sağlık puanları

SF-36 Ruhsal Sağlık	Kontrol Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdelerik	75. yüzdelerik	p*
Başlangıç	36	56,00	41,00	64,00	
12.Gün	36	54,00	41,00	64,00	,818
1. Ay	36	50,00	25,00	62,50	,423
3. Ay	35	48,00	40,00	60,00	,422
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

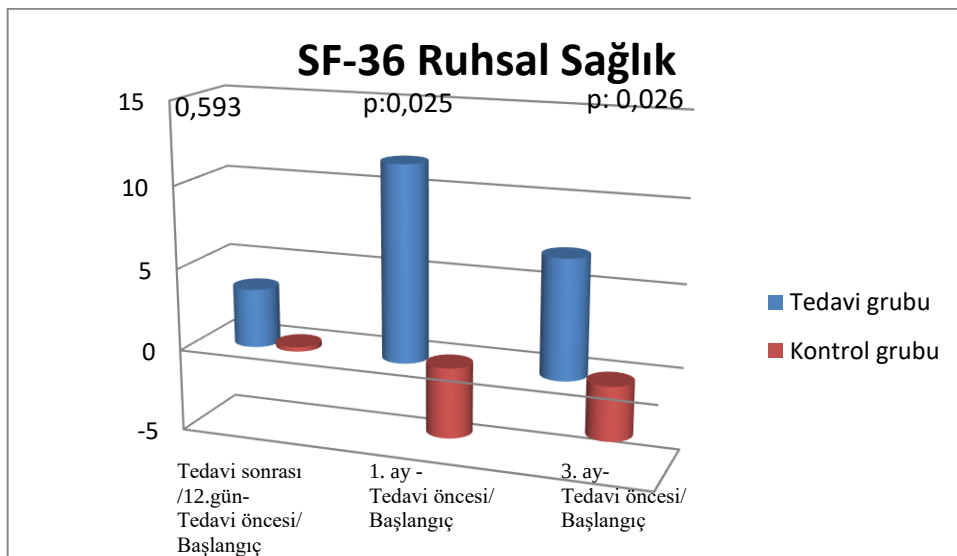
Tedavi ve kontrol gruplarının SF-36 Ruhsal sağlık tedavi öncesi/başlangıç puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki grubun tedavi öncesi/başlangıç, tedavi sonrası/12. gün, 1. ve 3 ay puanları değişimi Grafik IV-25'te gösterilmiştir.

Grafik IV-25: SF-36 Ruhsal Sağlık puanlarının zamana göre değişimi



SF-36 Ruhsal Sağlık 1. ay ve 3. ay puanlarının tedavi öncesi/başlangıca göre farklarının gruplar arası karşılaştırılmasında tedavi grubu lehine istatistiksel anlamlı bir fark görülmüştür (Grafik IV-26).

Grafik IV-26: SF-36 Ruhsal Sağlık tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması



f) Ruhsal Sınırlamalar

Tedavi grubunda SF-36 Ruhsal Sınırlamalar puanlarında 1. ve 3. ay puanlarında tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir ancak tedavi sonrası puanlarındatedavi öncesine göre artış gözlemlense de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo IV-31).

Tablo IV-31: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ay SF-36 Ruhsal Sınırlamalar puanları

SF-36 Ruhsal Sınırlamalar	Tedavi Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdilik	75. yüzdilik	P*
Tedavi öncesi	38	0,00	0,00	41,67	
Tedavi sonrası	37	33,33	0,00	66,67	0,127
1. Ay	37	66,67	33,33	100,00	0,002
3. Ay	36	66,67	8,33	66,67	0,006
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

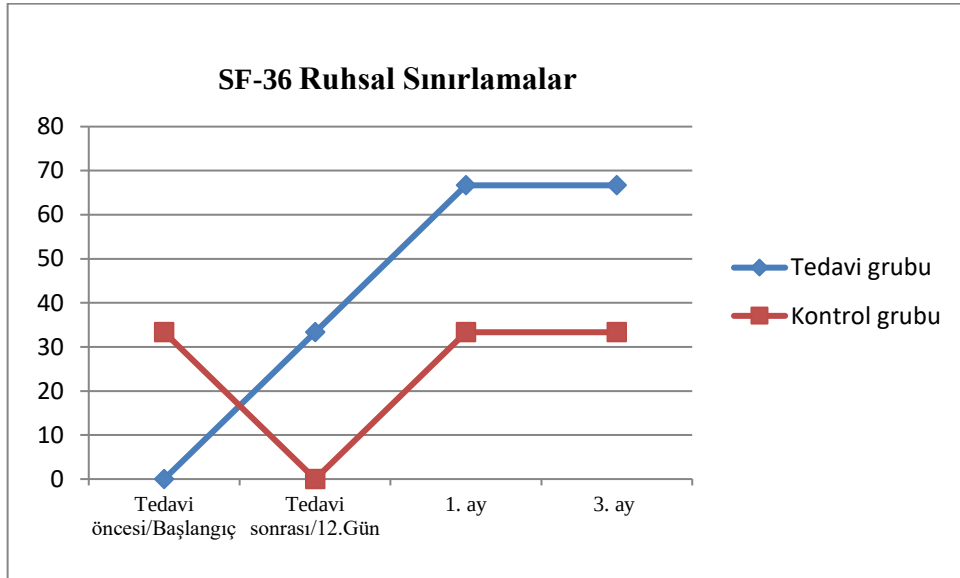
Kontrol grubunda SF-36 Ruhsal Sınırlamalar puanlarında 12. gün, 1. ve 3. ay puanlarında başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmemiştir (Tablo IV-32).

Tablo IV-32: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün, 1. ve 3. ay SF-36 ruhsal sınırlamalar puanları

SF-36 Ruhsal sınırlamalar	Kontrol Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdilik	75. yüzdilik	P*
Başlangıç	36	33,33	0,00	66,67	
12.Gün	36	0,00	0,00	58,33	0,372
1. Ay	36	33,33	0,00	66,67	0,662
3. Ay	35	33,33	0,00	66,67	0,326
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

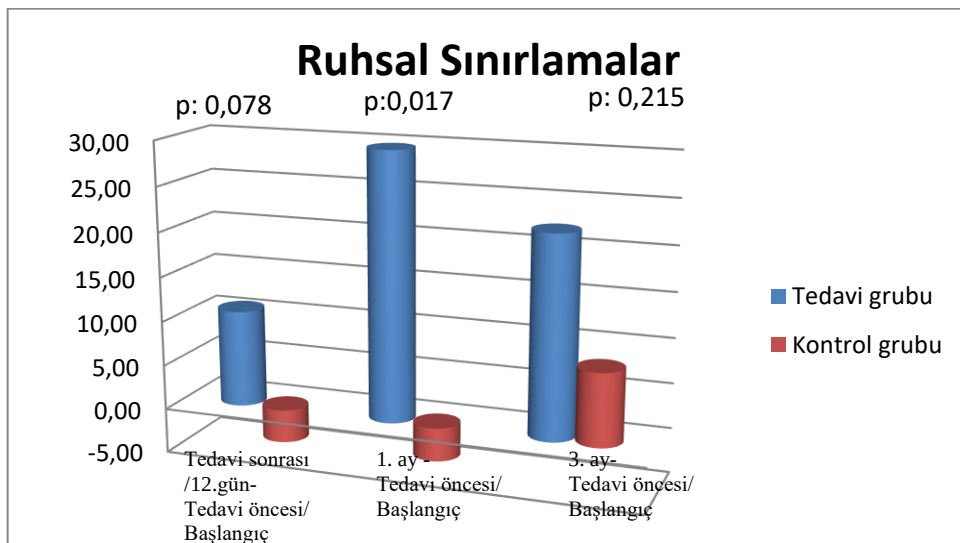
Tedavi ve kontrol grupları arasında SF-36 sosyal fonksiyon tedavi öncesi/başlangıç puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki grubun tedavi öncesi/ başlangıç, tedavi sonrası/12. gün, 1. ay, ve 3 ay puanları değişimi Grafik IV-27’de gösterilmiştir.

Grafik IV-27: SF-36 Ruhsal Sınırlamalar puanlarının zamana göre değişimi



SF-36 Ruhsal Sınırlamalar 1. ay puanlarının tedavi öncesi/başlangıca göre farklarının gruplar arası karşılaştırılmasında tedavi grubu lehine istatistiksel anlamlı bir fark görülmüştür (Grafik IV-28).

Grafik IV-28: SF 36- Ruhsal Sınırlamalar tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması



g) Vitalite

Tedavi grubunda SF-36 Vitalite 3. ay puanlarında tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir ancak tedavi sonrası ve 1. ay puanlarında artış gözlemlense de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo IV-33).

Tablo IV-33: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ay SF-36 Vitalite puanları

SF-36 Vitalite	Tedavi Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdilik	75. yüzdilik	P*
Tedavi öncesi	38	32,50	15,00	45,00	
Tedavi sonrası	37	35,00	20,00	55,00	0,527
1. Ay	37	40,00	30,00	60,00	0,063
3. Ay	36	40,00	30,00	55,00	0,040
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

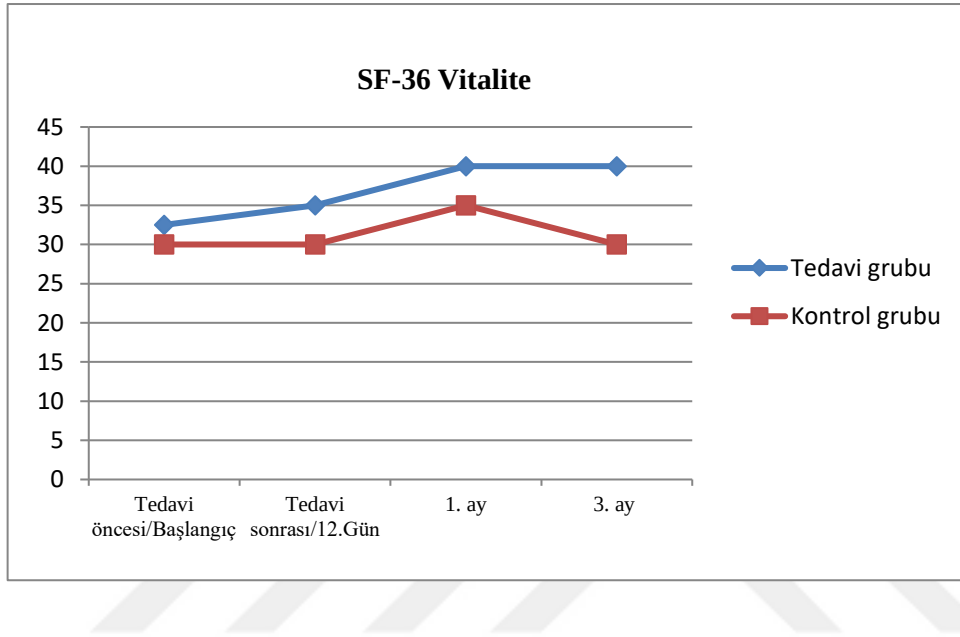
Kontrol grubunda SF-36 Vitalite 12. gün, 1. ve 3. ay puanlarında başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmemiştir (Tablo IV-34).

Tablo IV-34: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün, 1. ve 3. ay SF-36 Vitalite puanları

SF-36 Vitalite	Kontrol Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdilik	75. yüzdilik	P*
Başlangıç	36	30,00	16,25	47,50	
12.Gün	36	30,00	20,00	38,75	0,777
1. Ay	36	35,00	25,00	50,00	0,117
3. Ay	35	30,00	25,00	50,00	0,827
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

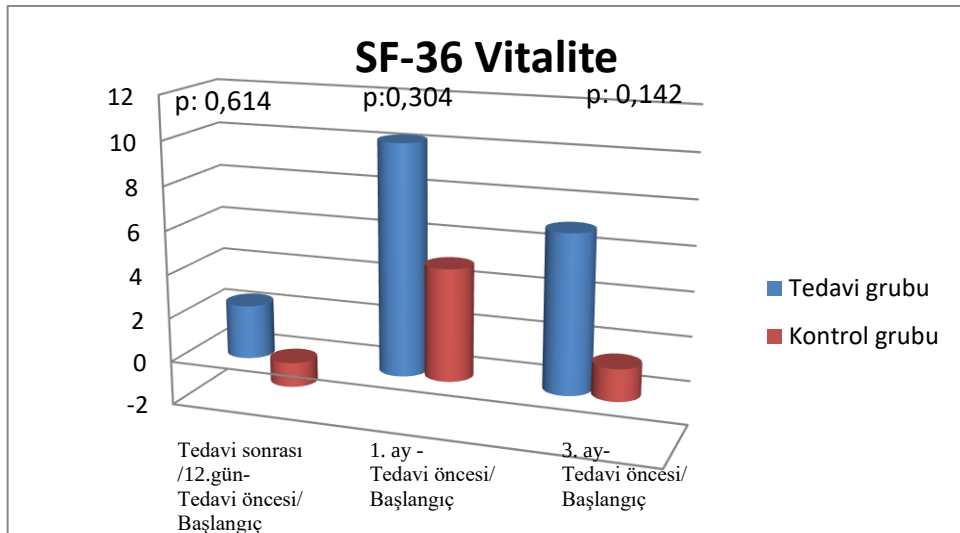
Tedavi ve kontrol grupları arasında SF Vitalite tedavi öncesi/başlangıç puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki grubun tedavi öncesi/başlangıç, tedavi sonrası/12. gün, 1. ve 3 ay puanları değişimi Grafik IV-29'da gösterilmiştir.

Grafik IV-29: SF-36 Vitalite puanlarının zamana göre değişimi



SF Vitalite tedavi sonrası/12.gün, 1. ve 3. ay puanlarının tedavi öncesi/başlangıca göre farklarının gruplar arası karşılaştırılmasında anlamlı değişiklik saptanmamıştır (Grafik IV-30).

Grafik IV-30: SF-36 Vitalite tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması



h) Genel Sağlık Algısı

Tedavi grubunda SF-36 Genel Sağlık Algısı puanlarında tedavi sonrası, 1. ay ve 3. ay puanlarında tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir (Tablo IV-35).

Tablo4-35:

Tablo IV-35: Tedavi grubu tedavi öncesi, sonrası, 1. ve 3. ay SF-36 Genel Sağlık Algısı puanları

Genel Sağlık Algısı	Tedavi Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdelerik	75. yüzdelerik	P*
Tedavi öncesi	38	30,00	20,00	40,00	
Tedavi sonrası	37	45,00	27,50	55,00	<0.001
1. Ay	37	45,00	35,00	60,00	<0.001
3. Ay	36	45,00	36,25	55,00	<0.001
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

Kontrol grubunda SF-36 genel sağlık algısı 12. gün, 1. ay ve 3. ay puanlarında tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo IV-36).

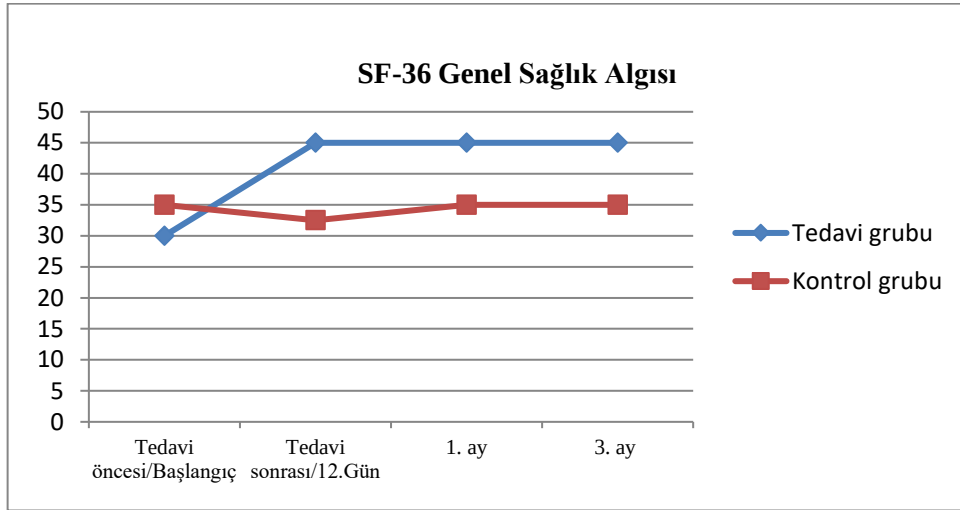
Tablo4-36:

Tablo IV-36: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün, 1. ve 3. ay SF-36 genel sağlık algısı puanları

Genel Sağlık Algısı	Kontrol Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdelerik	75. yüzdelerik	P*
Başlangıç	36	35,00	20,00	43,75	
12.Gün	36	32,50	25,00	40,00	0,555
1. Ay	36	35,00	26,25	48,75	0,468
3. Ay	35	35,00	25,00	45,00	0,885
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

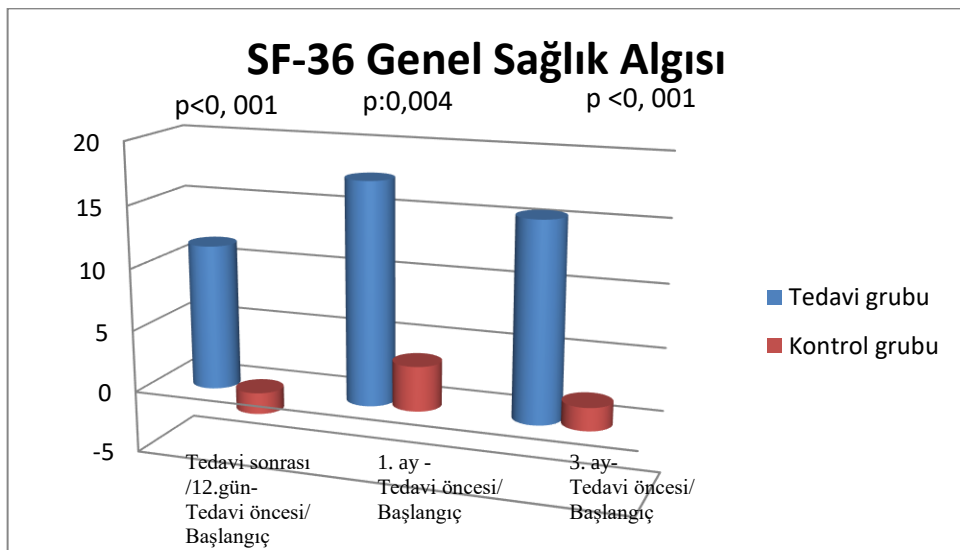
Tedavi ve kontrol grupları arasında SF-36 Genel Sağlık Algısı tedavi öncesi/başlangıç puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki grubun tedavi öncesi/ başlangıç, tedavi sonrası/12. gün, 1. ve 3 ay puanları değişimi Grafik IV-29'de gösterilmiştir.

Grafik IV-31: SF-36 Genel Sağlık Algısı puanlarının zamana göre değişimi



SF-36 Genel Sağlık Algısı tedavi sonrası/12.gün, 1. ve 3. ay puanlarının tedavi öncesi/başlangıca göre farklarının gruplar arası karşılaştırılmasında tüm takiplerde anlamlı artış saptanmıştır (Grafik IV-32).

Grafik IV-32: SF-36 Genel Sağlık Algısı tüm puanların tedavi öncesi/başlangıca göre gruplar arası karşılaştırılması



C. Laboratuvar Parametreleri

1. Beyin Derive Nörotrofik Faktör

Tedavi grubunda BDNF değerlerinde yalnızca 3. Ay ölçümlerinde tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir (Tablo IV-42).

Tablo IV-42: Tedavi grubu tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 3. ay BDNF değerleri (pg/ml)

BDNF	Tedavi Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdelerik	75. yüzdelerik	P*
Tedavi öncesi	38	1850,839	1393,717	2328,501	
Tedavisonrası	37	1909,091	1513,525	2212,333	0,385
3. Ay	36	1805,664	1239,305	2294,105	0,031
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

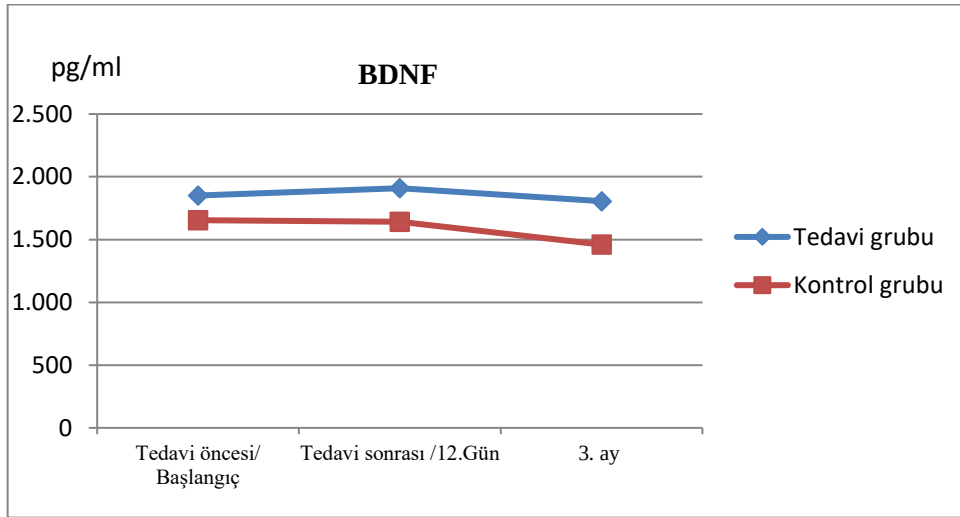
Kontrol grubunda BDNF 12. gün ve 3. ay değerlerinde başlangıç değerlerine göre anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (Tablo IV-43).

Tablo IV-43: Kontrol grubu başlangıç, 12. gün ve 3. ay BDNF değerleri (pg/ml)

BDNF	Kontrol Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdelerik	75. yüzdelerik	P*
Başlangıç	36	1654,255	1191,845	2290,235	
12.Gün	36	1640,877	1179,145	2190,603	0,806
3. Ay	35	1459,893	1165,775	2205,674	0,185
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

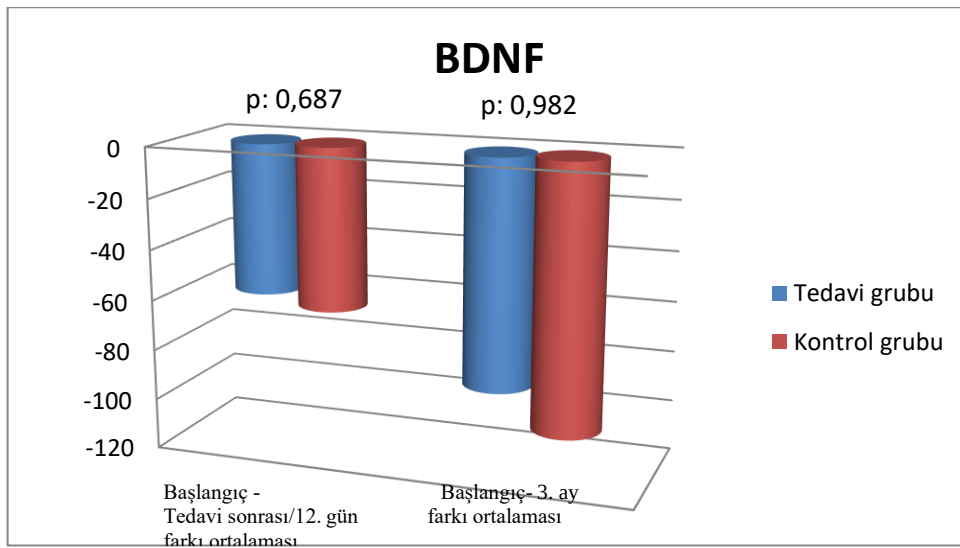
Tedavi ve kontrol grupları arasında BDNF değerlerinin tedavi öncesi/başlangıç ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki grubun tedavi öncesi/ başlangıç, tedavi sonrası/12. gün ve 3 ay değerleri değişimi Grafik IV-33'te gösterilmiştir.

Grafik IV-33: BDNF tedavi öncesi/başlangıç, tedavi sonrası/12.gün ve 3. ay değerlerinin değişimi



BDNF tedavi sonrası/12.gün ve 3. ay değerlerinin tedavi öncesi/başlangıca göre farklarının gruplar arası karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmamıştır (Grafik IV-34).

Grafik IV-34: BDNF tedavi sonrası/12.gün ve 3. ay değerlerinin tedavi öncesi/başlangıca göre farklarının gruplar arası karşılaştırılması



2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

Tedavi grubunda IGF-1 değerleri analiz edildiğinde, yalnızca tedavi sonrası değerlerinde tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir (Tablo IV-44).

Tablo IV-44: Tedavi grubu tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 3. ay IGF-1 değerleri (ng/ml)

IGF-1	Tedavi Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdilik	75. yüzdilik	P*
Tedavi öncesi	38	9,650	13,510	18,140	
Tedavi sonrası	37	12,270	15,410	18,020	0,001
3. Ay	36	8,210	11,915	15,560	0,057
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

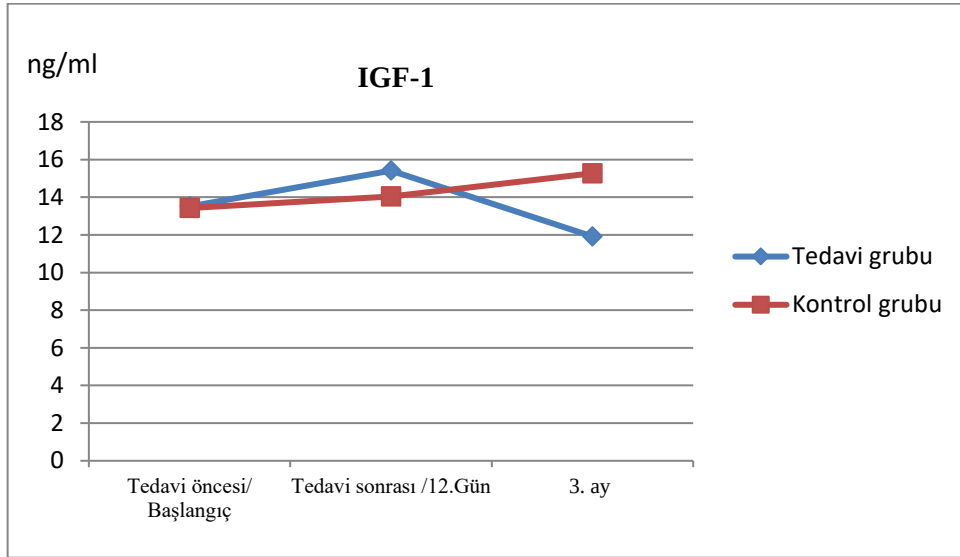
Kontrol grubunda IGF-1 12. gün ve 3. ay değerlerinde başlangıç değerlerine göre anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (Tablo IV-45).

Tablo IV-45: Kontrol grubu başlangıç, 12. gün ve 3. ay IGF-1 değerleri (ng/ml)

IGF-1	Kontrol Grubu				
	n	Ortanca	25. yüzdilik	75. yüzdilik	P*
Başlangıç	36	11,098	13,425	19,876	
12.Gün	36	10,443	14,045	20,080	0,567
3. Ay	35	11,130	15,270	19,940	0,219
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

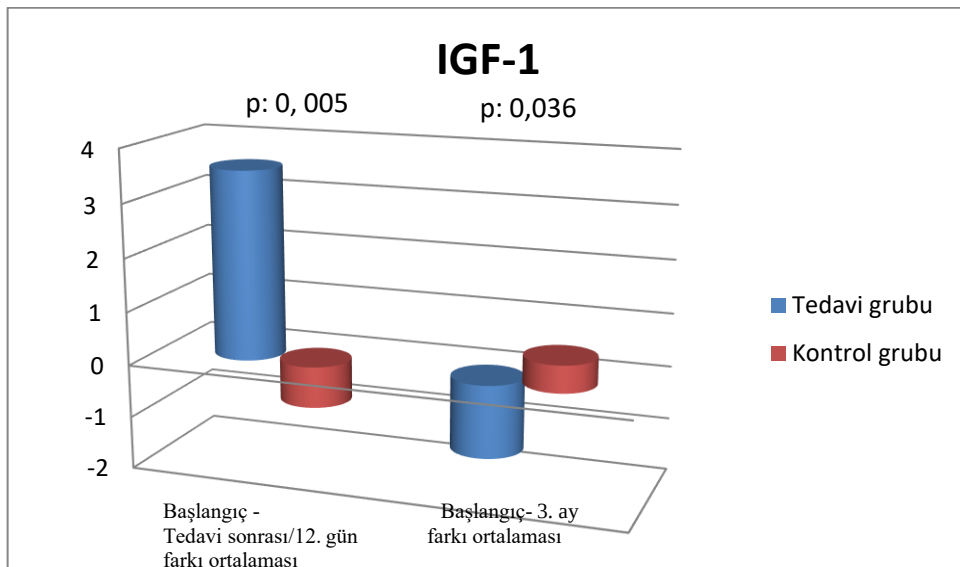
Tedavi ve kontrol grupları arasında IGF-1 değerlerinin tedavi öncesi/başlangıç ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki grubun tedavi öncesi/ başlangıç, tedavi sonrası/12. gün ve 3. ay değerleri değişimi Grafik IV-35'te gösterilmiştir.

Grafik IV-35: IGF-1 tedavi öncesi/başlangıç, tedavi sonrası/12.gün ve 3. ay değerlerinin değişimi



IGF-1 tedavi sonrası/12.gün değerlerinin tedavi öncesi/başlangıca göre farklarının gruplar arası karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmıştır (Grafik IV-36).

Grafik IV-36: IGF-1 tedavi sonrası/12.gün ve 3. ay değerlerinin tedavi öncesi/başlangıca göre farklarının gruplar arası karşılaştırılması



V. TARTIŞMA

Randomize kontrollü tek kör tasarlanan bu çalışmaya ACR 2010 fibromiyalji tanı kriterlerini karşılayan, 18-70 yaş arasında, 40 tedavi, 40 kontrol grubu olmak üzere toplam 80 kadın hasta dahil edilmiştir. Tedavi grubuna uygulanan ayaktan balneolojik tedavinin, klinik semptomlar, BDNF ve IGF-1 düzeylerine etkisi ilişkisi irdelenmiş ve kontrol grubuyla kıyaslamaları yapılmıştır. Bu amaçla, başlangıç, 12. gün, 1.ay ve 3. ayda hastalardan klinik ölçek formlarını çalışmaya kör bir hekim gözetiminde doldurmaları istenmiştir. Ayrıca başlangıç, 12.gün 3.ay kontrollerinde kan analizi için örnekler alınmıştır. Klinik değerlendirmeler,her kontrolde çalışmaya kör bir hekim tarafından yapılmıştır.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde tedavi grubunda, tedavi öncesi ile kıyaslandığında; Ağrı Değerlendirmesi, Hasta Global Değerlendirmesi, Doktor Global Değerlendirmesi, Beck Depresyon Ölçeği, Fibromiyalji Etki Anketi'nin alt başlıkları olan Fonksiyon, Genel Etki, Semptom, Toplam ve SF-36'nın alt başlıkları olan Ruhsal Sağlık, Fiziksel Sınırlamalar, Vücut Ağrısı, Sosyal Fonksiyon, Ruhsal Sınırlamalar, Vitalite, Genel Sağlık Algısı parametrelerinde başlangıça göre istatistiksel anlamlı iyileşme izlendi. Kontrol grubunda takip boyunca klinik parametrelerde anlamlı bir iyileşme gözlenmemiştir.

Ağrı Değerlendirmesi:

Balneoterapi'nin FMS tedavisinde kullanılan nonfarmakolojik tedavi yöntemleri arasında ağrıyı en çok azaltan yöntem sıralamasında ikinci sırada olduğu gösterilmiştir (4). Çalışmamızda balneolojik tedavinin ağrı üzerine etkisi değerlendirildiğinde, tedavi öncesine göre tüm takiplerde ağrı skorlarında istatistiksel anlamlı azalma izlendi. Ağrı değerlendirme puanlarının başlangıça göre farklarının gruplar arası karşılaştırılmasında; tedavi sonrası, 1. ve 3. ay kontrollerinde kontrol grubuna göre tedavi grubunda anlamlı bir iyileşme olduğu saptanmıştır. Bu bulgular daha önceki çalışmaların ve meta analizlerin sonuçlarını desteklemektedir (154).

FMS'li hastalarda kliniğimizde aynı tedavi modaliteleri kullanılarak yapılan bir çalışmada da benzer şekilde ağrı değerlendirmelerinde istatistiksel anlamlı iyileşme saptanmıştır (155). Yine kliniğimiz tedavi ünitesinde FMS hastaları ile yapılan bir çalışmada tedavi sonunda gözlenen ağrıdaki anlamlı azalmanın 1. aya kadar devam ettiği izlenmiştir. Sadece hasta eğitimi ve egzersiz verilen hastaların oluşturduğu kontrol grubu ile

kıyaslandığında, ek olarak balneolojik tedavi alan grubun ağrı değerlendirmesi yönünden üstün olduğu izlenmiştir (101).

İtalya'da yapılan ve peloid paket uygulama ile balneoterapiyi karşılaştıran bir çalışmada kür merkezinde alınan tedaviyi takiben hem peloidoterapi uygulanan grupta hem de sodyum klorid ve magnezyum sülfatlı suda banyo tedavisi alan grupta AD-VAS puanlarında 12. haftaya kadar uzayan anlamlı bir düşüş sağlanmıştır (11).

Güncel bir çalışma da İtalya (Levico Terme Spa Center, Trento)'da yapılmıştır. Balneoterapi grubundaki ağrı değerlerindeki düşüş tedavi sonrası 3. ay ve 6 ayda anlamlıyken hidroterapi alan hastalarda anlamlı sonuç gözlemlenmemiştir (156,157). Bizim çalışmamızda balneolojik tedavi almayan kontrol grubuna göre hidroterapi alan grupta, ağrı değerlerinin hem tedavi sonrası hem de 1. ve 3. ay takiplerinde anlamlı azalma gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonuçlar, suyun cilt üzerine olan basınç ve sıcaklık etkisi ile ağrı azalma olması, ısı artışının ve opioid peptid salınımının etkisi ile inen ve çıkan nosisptif yolların inhibisyonu, kasların gevşemesi ve ağrı eşiğinin düşmesiyle açıklanabilir (116,122,123).

Hasta ve Doktor Global Değerlendirmesi:

Çalışmamızda tedavi grubunda hasta global ve doktor global değerlendirmesinde tedavi öncesi değerlerine göre tedavi sonrası tüm takiplerde azalma izlenmiştir. Bu klinik ölçümlerin tedavi öncesi/başlangıca göre farklarının gruplar arası karşılaştırılmasında; tüm takiplerde tedavi grubunda üstünlük bulunmuştur. Bu ölçeklerdeki anlamlı değişimler, FMS'de balneoterapi araştırmalarının birçoğunun sonuçlarıyla paralellik göstermektedir (101, 158). Sonuçlar, balneolojik tedavinin FMS hastalarında genel iyilik hali sağladığına işaret etmektedir.

R-FIQ :

Çeşitli çalışmalar ve meta-analizlerde FMS hastalarında balneoterapinin fonksiyonel durumda düzelme ve yaşam kalitesinde artış yaptığı vurgulanmaktadır (7).

Tedavi grubunda R-FIQ puanlarının tüm alt başlıklarında, tüm takiplerde tedavi öncesi değerlerine göre anlamlı azalma izlenmiştir. R-FIQ Fonksiyon ve toplam skorlarının tedavi öncesi/başlangıca göre farklarının gruplar arası karşılaştırılmasında; tüm takiplerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, R-FIQ Genel Etki ve Semptom puanlarında tedavi öncesi/başlangıca göre farklarının gruplar arası karşılaştırılmasında; 1. ay puanları hariç

diğer kontrollerde istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği saptanmıştır. Elde ettiğimiz bu sonuçlara göre FMS'nin hastaların hayatlarındaki genel olumsuz etkisinin balneolojik tedavi ile orta vadede azaltılabileceği söylenebilir.

FMS hastalarında kaplıca ortamında uygulanan balneoterapi ile FIQ skorlarının azaldığı ve bu etkinin 9 ay devam ettiği bir çalışmada gösterilmiştir. İzmir Balçova kaplıcalarında yapılan bu çalışmada, termal havuz banyosuna ilave olarak basınçlı termal duş ve masaj uygulaması yapılmış; çamur kullanılmamıştır (159). Başka bir çalışmada yine balneoterapi ve çamur banyosunun FIQ skorlarında azalmaya neden olduğu, bu etkinin çamur banyosunda daha uzun sürdüğü gösterilmiştir (11). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise balneoterapi ve balneoterapiye eklenen egzersiz tedavisinin FIQ skorlarında anlamlı iyileşmesinin üç aya kadar uzadığı gösterilmiştir (160). Yine ülkemizde daha yakın tarihte, FMS tanısı almış 66 hasta ile yapılan bir çalışmada ağrı ve fibromiyalji etki anketi skorlarında balneoterapi alan grubun kontrol grubuna üstünlüğünün altı ay devam ettiği belirtilmiştir (161).

Çalışmamızda kullanılan tedavi yöntemlerine en yakın tedavi modaliteleri kullanılarak kliniğimizde yapılan bir çalışmadan hidroterapi ve peloidoterapi alan grupta almayan gruba göre ağrı ve FIQ skorlarında tedavi sonrası 1. aya uzayan anlamlı iyileşme gösterilmiştir (101). FMS'de balneoterapinin foksiyonel durum üzerindeki olumlu etkisini gösteren bu sonuçlar saptadığımız FIQ sonuçları güncel meta analizler ile uyumludur (154).

Beck Depresyon Ölçeği:

FMS'ye sıklıkla eşlik eden depresyonun hastaların ağrı algılamasında ve fiziksel semptomların şiddetinde artış yaptığı gösterilmiştir (162). Literatürde FMS hastalarında yaygın ağrı (VAS) ile BDÖ arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (163). Bu nedenle FMS hastalarının sadece fiziksel semptomlar yönünden değil aynı zamanda anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların varlığı açısından da değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda hastalardaki depresif semptomların düzeyini ve tedaviyle değişimini incelemek için BDÖ kullanıldı. Her iki grubun BDÖ ortalama puanı başlangıçta ölçeğin yönergesinde belirtilen kesme puanı olan 17 civarında saptanmıştır. Tedavi sonrası, 1.ay. ve 3. ay takiplerinde tedavi grubunda başlangıca göre istatistiksel anlamlı düzelme izlenmiştir.

BDÖ puanlarının, tedavi öncesi/başlangıç ile sonraki takiplerinde gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Çalışmamıza benzer şekilde FMS hastalarına ayaktan balneolojik tedavi uygulanan bir çalışmada BDÖ puanlarında anlamlı azalma olduğu ancak diğer klinik ölçeklerdeki düzelmeler kadar uzun süre devam etmediği gözlenmiştir (164). Kaplıca ortamında yapılan bir çalışmada ise balneoterapi alan grupta BDÖ puanlarındaki azalmanın 9 aya kadar devam ettiği bildirilmiştir (159). Kırşehir’de yapılan bir çalışmada egzersiz ve balneoterapi birlikte uygulandığında BDÖ skorlarında anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir(160). Kür merkezlerinde yapılan çalışmalarda anlamlılığın uzun sürmesi, ortam değişikliğinin hastalar üzerindeki olumlu psikolojik etkilerine bağlı olabilir.

BDÖ skorlarında anlamlı sonuçlar bulunan bir çalışmada talassoterapi ile hidroterapi kıyaslanmış ve BDÖ skorları her iki grupta da tedavi sonrası düşmüşken, gruplar arasındaki karşılaştırmada deniz grubu hidroterapi grubuna göre üstün çıkmıştır (165).

Çalışmamızda, tedavi grubunda BDÖ skorlarındaki iyileşme halinin, kür tarzında planlanan, devamlılık arz eden ve ağrılarını azaltan bir tedavinin, hastaların duygudurumunda yarattığı olumlu etkiye bağlı olabileceği söylenebilir.

SF-36:

Tedavi grubunda Fiziksel Fonksiyon, Fiziksel Sınırlamalar, Vücut ağrısı, Sosyal Fonksiyon ve Genel Sağlık Algısı puanlarında tedavi sonrası tüm takiplerde, Ruhsal Sağlık ve Ruhsal Sınırlamalar puanlarında 1.ve 3. ay, Vitalite puanlarında sadece 3. ay takiplerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir.

Tedavi öncesi/başlangıç ile diğer takiplerindeki puanları arasındaki farkların gruplar arası karşılaştırılmasında; Genel Sağlık algısı puanlarının tüm kontrollerde tedavi grubu lehine anlamlı fark gözlenmiştir.Ruhsal Sağlıkve Fiziksel Fonksiyon puanlarında 1.ve 3. ay kontrollerinde tedavi grubu lehine anlamlı fark saptanmıştır. Fiziksel Sınırlamalar puanları tedavi sonunda ve 1. ay değerlendirmelerinde tedavi grubu lehine anlamlı fark göstermiştir. Vücut Ağrısı ve Sosyal Fonksiyon puanlarında yalnızca tedavi sonrası kontrolde, Ruhsal Sınırlamalar puanlarında yalnızca 1. ay kontrolünde tedavi grubu lehine anlamlı fark saptanmıştır.

Fransa’da bir termal tesiste, romatolojik hastalıklar, fibromiyalji, solunum sistemi hastalıkları ya da otolarenolojik hastalıkları olan 42 katılımcı ile yapılan bir çalışmada, katılımcılar her gün 5-7 balneolojik tedavi prosedürü (banyo, termal duş, peloidoterapi, inhalasyon) ve haftada 4 kez fiziksel eğitim alarak 21 günde tedaviyi tamamlamışlardır. SF-36 Fiziksel Fonksiyon parametrelerinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası 15. gün ve 6. ayda anlamlı artış saptanmıştır. Genel Sağlık Algısı tedavi öncesine göre tedavi sonrası 15. gün, 2. ay ve 6. ayda anlamlı yükselmiştir (166).

Hidroterapi ve talassoterapinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada egzersiz tedavisi ile birlikte uygulanmasıyla, SF-36’nın fiziksel ve mental alt parametrelerinde anlamlı iyileşme görülürken gruplar arasında fark saptanmamıştır (165).

Bir talassoterapi merkezinde yapılan çalışmada çeşitli balneolojik yöntemlerle tedavi edilen hastalarda, rutin tedavisine devam eden kontrol grubuna göre SF-36 Fiziksel Fonksiyon ve Ruhsal Sağlık parametrelerinde 3 aya uzayan olumlu etki saptanmıştır (167).

İsrail’de toplam 48 FMS hastası ile yapılan bir çalışmada, balneoterapi grubuna 10 gün 37 C ° sülfürlü havuzda 20 dakikalık banyo tedavisi verilirken kontrol grubu balneoterapi grubu ile aynı tedavi merkezinde rutin tedavisine devam etmiştir. SF-36’nın fiziksel parametreleri incelendiğinde, balneoterapi grubunda daha belirgin olmakla beraber her iki grupta tedaviden hemen sonraki ölçümlerde yükselme gösterdiği ve balneoterapi grubunda tedavi sonrası 3 ayda normale döndüğü saptanmıştır. SF-36 mental parametrelerinde ise tedaviden sonraki düzeltilmeler daha kısa süreli olmuş bir ayda tedavi öncesi değerlere dönmüştür. Her iki grupta tedavi sonrası düzeltilme görülmesi ise çevre değişikliği sağlayan kür merkezinde konaklamalarıyla açıklanabilir (168). Çalışmamızda çevresel etkenlerin klinik sonuçları etkilememesi için, tedavi ve kontroller süresince katılımcıların evinde kalması ve rutin hayatına devam etmesi sağlanmıştır. Bu koşullarda bile SF-36 skorlarında iyileşme sağlanmıştır.

2012 yılında Tuzla kaplıcalarında haftada 6 gün toplam 12 seans toplam mineralizasyonu 3,367 mg/L olan tuzlu balneolojik su ile banyo tedavisi uygulanan grup rutin tedavisine devam eden grupla kıyaslandığında Fiziksel Fonksiyon, Genel Sağlık Algısı Vitalite ve Ruhsal Sağlık alt parametrelerinde anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir (158).

İtalya’da Montecatini Terme kür merkezinde FMS hastalarında peloidoterapi ile balneoterapiyi karşılaştıran bir çalışmada, peloidoterapi alan grupta SF-36 Fiziksel Fonksiyon puanlarında tedavi sonrası 12. haftaya uzayan iyileşme gösterilmiştir. Çalışmamızda yukarıda

bahsedilen çalışmalara paralel olarak hidroterapinin SF-36'nın birçok alt parametresinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (11).

BDNF

BDNF'nin FMS hastalarında sağlıklı kişilere göre yüksek olduğu bilinmektedir (147). Depresyon ve kronik ağrı ile ilişkili olan BDNF, aynı zamanda FMS hastalarında basınç ağrı eşiği ile ters orantılı bulunmuştur (148,169) .

BDNF serum düzeyi sağlıklı kişilerde 20 dakikalık 42°C sıcaklıktaki düz su immersiyonu ile arttırılabilir ancak bu artış 35°C de gözlenmemektedir (170). Bu bilgiye dayanarak, çalışmamızda hidroterapide su sıcaklığı 36-38°C arasında tutularak, hiperterminin BDNF üzerindeki artırıcı etkisinin dışlanması hedeflenmiştir (170).

FMS patogenezi net olarak açıklanamamış olsa da BDNF'nin yer aldığı santral sensitizasyon kavramı genel kabul görmektedir. Birçok çalışmada FMS hastalarında serum, plazma ve BOS'ta yüksek BDNF seviyeleri saptanmıştır. Sırasıyla BDNF düzeyleri ortalamaları 19,6ng/ml, 167,1pg /ml ve 40,4 pg/ml olarak belirtilmiş ve sağlıklı kişilere oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (171).

FMS hastalarının da sıklıkla kullandığı antidepresan ilaçların serum BDNF düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir ancak FMS hastalarında depresyon varlığı ya da antidepresan kullanımından bağımsız olarak serum BDNF düzeyleri yüksektir. Bu çelişkiyi açıklayan esas teori tonik nosiseptif uyarının trombositleri aktive ederek serum BDNF düzeyini arttırmasıdır. Bir başka teoride FMS'de Trk-B reseptörlerinin azaldığı ve ağrı defans mekanizmalarının devamlılığının sağlanması için serum BDNF düzeylerinin arttığı savunulmaktadır (171).

Serum BDNF düzeyi depresyonun eşlik ettiği FMS hastalarında, hem depresyonun eşlik etmediği FMS hastalarına hem de sağlıklı kişilere göre yüksek saptanmıştır. Hatta depresyon derecesi ile BDNF arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir (147). Depresyon, migren, fibromiyalji ve sağlıklı kontrollerin BDNF düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise depresyon grubunda BDNF düzeyleri tüm gruplardan düşük saptanmış, diğer gruplar arasında fark saptanmamıştır. BDNF düzeyinin ise depresyon düzeyleri ile korele olmadığı gösterilmiştir. Migren grubu dışındaki hasta gruplarında anlamlı fark saptanmaması ise, belli bir düzeyde kalan kronik stres durumlarının serum BDNF düzeylerini etkilemiyor olabileceği görüşüne dayandırılmıştır (172).

Çalışmamızda stresin belirtici olarak kabul edilen BNDF düzeylerinde, tedavi grubunda tedaviden hemen sonra beklenen düşüş saptanmamışken üçüncü ay kontrollerindeki BNDF değerlerinde görülen düşüş balneoterapinin hormetik etkisi ile açıklanabilir. Hormesis, bir hücrenin veya organizmanın bir kimyasal madde veya durumun düşük dozuna maruz kalmasının stimülasyon veya adaptif faydalı etkiler yarattığı, yüksek dozların inhibisyon veya toksik etkilere neden olduğu bifazik bir doz-tepki olgusudur. Biyoloji ve tıp alanlarında, hormesis, hücrelerin ve organizmaların ılımlı ve genellikle aralıklı bir strese adaptif tepkisi olarak tanımlanmaktadır. Hücreler hormetik etki ile büyüme faktörleri, antioksidan enzimler ve protein şaperonları dahil olmak üzere sitoprotektif ve restoratif proteinlerin üretimini artırır (173).

Balneoterapinin hormetik etkileri ısı şok tepkisini tetikleyen sıcaklık artışı gibi non spesifik faktörlerle yada kükürtlü sulardaki hidrojen sülfid, radon gibi spesifik faktörlerle ve hem lokal hem de genel etkisiyle açıklanabilir. Genellikle yüksek uygulama sıcaklığı ile sağlanan termoterapötik etkiler balneolojik tedavilerin temelidir. Bununla birlikte, biyolojik olarak aktif inorganik ve organik maddelerin deri yoluyla emilimi, balneoterapinin etkinliğinde rol oynar (112).

Isının terapötik kapasitesi, iyileşme süreçlerini desteklemeye katkıda bulunan fizyolojik tepkiler üretmek veya ağrıyı ve diğer semptomları hafifletmek amacıyla belli bir süre vücut doku sıcaklığındaki değişikliklerden oluşur ve stres ve adaptasyonun hücresel tepkilerini üretmek organizmaların cevap verme yetenekleriyle bağlantılıdır. Şiddetli ısı stresi hücresel hasar ve hücre ölümüne yol açarken, hafif ısı stresi hücreleri ve organizmaları koruyan ısı şoku yanıtını oluşturur. Stres tepkilerinin önemli bir yönü, daha yüksek stres toleransı seviyeleri ve daha sonraki farklı tiplerdeki stres hasarlarına karşı da daha fazla direnç sağlama potansiyeli sağlamasıdır. Örneğin, hafif ısı stresi daha yüksek bir termotolerans seviyesi sağlamanın yanında oksidatif strese veya toksin hasarına karşı koruma sağlayabilir. Isı şoku yanıtında hücreler Hsp üretimine neden olan bir sinyal yolunu aktive eder. Hsp70 Hsp grubunun stres ile indüklenebilen bir alt tipidir. Fizyolojik koşullarda Hsp72 düşük seviyelerde salınırken stres uyaranlara yanıt olarak yüksek düzeyde üretilir ve salınır. Hsp72 hücre içi moleküler bir şaperon olarak sitoproteksiyon ve sitotoksite toleransındaki rolü hücre yaşlanması, hayatta kalma ve potansiyel olarak zararlı stres uyaranlarına karşı korunmada çok önemli bir rol oynamaktadır (112). Isı stres yanıtının değerlendirildiği bir çalışmada Hsp72'nin BNDF salınımını etkilediği gösterilmiştir (174). Çalışmamızda üçüncü

ay kontrolünde serum BDNF düzeylerinde gözlenen azalma hidroterapi ile uyguladığımız aralıklı ve ılımlı ısı stresinin Hsp72'nin de dâhil olabildiği uzun dönemde verilen bir adaptasyon yanıtı ile açıklanabilir.

İtalya'da Montecatini Terme kür merkezinde FMS hastalarında 12'şer seans peloidoterapi ile balneoterapiyi karşılaştıran bir çalışmada, her iki grupta da bizim çalışmamıza benzer şekilde BDNF düzeylerinde tedaviden sonraki 12. haftada tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma sağladığı gösterilmiştir (11).

IGF-1

Çeşitli çalışmalar FMS'li hastalarda GH/IGF-1 aksında bir düzensizlik olduğunu göstermiştir. FMS'de IGF-1 düzeylerinin düşük normal ya da yüksek olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (175-177).

Genel kabul, son çalışmalarda da gösterildiği üzere FMS'de IGF-1 düzeylerinin düşük olduğu yönündedir. FMS hastalarının yaklaşık üçte birinde GH eksikliği ve serum IGF-1 düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır (125). GH eksikliğinde görülen, ağrı, depresif durum, kas zayıflığı, soğuk intoleransı, hafıza sorunları ve genel sağlığın bozuk olması hissi FMS ile ortak semptomlarıdır (12,125). Beynin ağrıyı algılayan bölümü olan hipokampüste GH ve IGF-1 reseptörleri bulunması GH-IGF-1 aksının afferent ve efferent ağrı yollarında görev alarak ağrı modülasyonunda rol oynadığını düşündürmektedir (136). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da FMS tanılı kadın hastalarda serum IGF-1 düzeyi sağlıklı kontrollere göre düşük saptanmıştır (178).

FMS hastalarında IGF-1 düzeyinin yükseltilmesi hastalık kliniğinde belirgin iyileşme sağlamaktadır (14). Örneğin IGF-1 seviyeleri düşük olan FMS hastalarında, IGF-1 seviyelerini 250 ng/ml düzeyinde tutacak dozda aylık GH tedavisi verildiğinde, dokuz ay sonunda FIQ skorları ve hassas nokta sayısında azalma sağlanmıştır (140).

Çalışmamızda tedavi grubunda tedaviden hemen sonra tedavi öncesi değerlere göre IGF-1 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme görülmüştür. IGF-1 değerlerindeki değişimin gruplararası karşılaştırılmasında tedavi sonrası değerlerde tedavi grubu lehine anlamlı fark saptanmıştır.

FMS hastaları ile sağlıklı kontrollerde, balneoterapinin IGF-1 ve GH düzeylerine etkisini değerlendiren bir çalışmada, tedavinin ilk seansından sonra ve 15 seanslık kürün son günündeki ölçümlerde sağlıklı kontrollerde IGF-1 değerlerinde anlamlı değişiklik

gözlenmezken FMS grubunda iki ölçümde de tedavi öncesi değerlere göre anlamlı artış sağlanmıştır. Bu bulgular sonuçlarımızı desteklemektedir. Bu çalışmada tedavi ile hassas nokta sayısı da azalmıştır ve bu azalma ile serum IGF-1 ve GH düzeylerindeki artış arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu korelasyon ve laboratuvar sonuçlarına dayanarak, serum IGF-1 ve GH düzeylerinin ağrı ile direk olarak ters orantılı olduğu yargısına varılmıştır (179). Ülkemizde yapılan bir çalışmada IGF-1'in düşüklüğü, hassas nokta sayısı, kas spazmı ve tutukluk ile ilişkili bulunmuştur (178).

Peloidoterapinin de IGF-1 düzeylerindeki artışa katkı sağladığını düşünmekteyiz. Bu görüş diz osteoartrozu hastalarında 12 seanslık peloidoterapi uygulamalarıyla serum IGF-1 düzeylerinin arttığı gösterildiği çalışmayla da desteklenmiştir (142).

Tek kör randomize kontrollü dizaynli çalışmamızda FMS hastalarına uygulanan balneolojik tedavinin ağrı, fonksiyonel durum, genel iyilik hali, günlük yaşam aktivitesi, üzerinde belirgin iyileştirici etkisi olduğu gözlenmiştir. Balneoterapi uygulamasının tedavi grubunda IGF-1 seviyelerinde artış, BDNF seviyelerinde azalmaya neden olduğu izlenmiştir.

Balneolojik tedavilerin FMS semptomlarını hangi mekanizmalarla azalttığı tam olarak bilinmemekle birlikte mekanik, termik ve kimyasal etkilerin tümünün bu etkiye katkı sağladığı düşünülmektedir. Çalışmamızda 36-38°C'de hidroterapi ile termik ve mekanik, 45°C peloid paket uygulaması ile termik ve kimyasal etkilere bağlı iyileştirici sonuçlar elde edildiği görüşündeyiz.

Balneolojik tedavinin BDNF ve IGF-1 düzeylerini hangi mekanizmalar üzerinden etkilediği net olarak açıklanamamaktadır. BDNF azalması Hsp'lerdeki değişikliklere bağlı uzun süreli adaptif mekanizmalara ve IGF-1 seviyesindeki artış GH salınımındaki artışa bağlı olabilir.

Sonuç ve Öneriler

Çalışma sonuçlarına göre tedavi grubunda, tedavi öncesi ile kıyaslandığında; Ağrı Değerlendirmesi, Hasta Global Değerlendirmesi, Doktor Global Değerlendirmesi, Beck Depresyon Ölçeği, Fibromiyalji Etki Anketi tüm alt parametreleri, SF-36 tüm alt parametrelerinde **en az bir takipte** istatistiksel anlamlı iyileşme izlendi. Semptom şiddeti ile pozitif korele olduğu gösterilen BDNF düzeylerinde 3. ay takibinde azalma, semptom şiddetiyle negatif korele olduğu gösterilen IGF-1 düzeylerinde tedavi sonunda artış sağlandı.

Balneolojik tedavinin FMS hastalarında klinik semptomlar üzerinde iyileştirici etkisi olduğu çalışmamız sonuçlarıyla desteklenmiştir Toplumda % 2,7 oranında görülen FMS yaşam kalitesini ciddi şekilde bozar (1,3). Küratif bir yöntem bilinmeyen FMS'nin tedavisinde, diğer hastalıklarda maliyet etkin olduğu gösterilen balneoterapi, nonfarmakolojik ajanlar içinde etkili yöntemlerden biridir (180).

Günümüzde, insanların kaplıca tesislerinde haftalar alabilen sürelerle konaklayarak tedavi alabilme olanağı özellikle çalışan insanlar için oldukça zordur. Çalışmamız hastane ortamında yapılan hidroterapi ve peloid paket uygulamasıyla, FMS hastalarına normal yaşamlarına devam ederken tedavi alma şansı sağlamıştır. Böylece kolay ulaşılabilir bir tedavi olmasının yanında, hem de kaplıca tesislerinde uygulanan tedavilerin sağladığı ortam değişimi ve istirahat gibi ek iyileştirici unsurların etkisinin ortadan kaldırılması ve sadece tedaviye bağlı etkinin gözlemlenmesi olanağı sağlamıştır. Çalışmamız sırasında bir hastada görülen hipotansiyon atağı dışında herhangi bir yan etki gözlenmemiş olması balneoterapinin güvenli bir tedavi yöntemi olduğu görüşünü destekler niteliktedir.

Ülkemizde Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji uzmanı hekimlerin görev yaptığı hastanelerde kurulan peloidoterapi ünitelerinde uygulanan peloid paket uygulamalarının pek çok hastalıkta yararlı olduğu bildirilmiştir (181,182).

İlerleyen zamanlarda, hem Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji uzmanı hekim hem de peloidoterapi/hidroterapi ünitesi sayısının artırılmasını ve bu tedavi yönteminin ülkemizde yaygınlaştırılmasını ümit etmekteyiz.

Çalışmamızda bazı metodolojik eksiklikler bulunmaktadır. Altın standart olan çift kör çalışma dizaynı uygulamak, tedavi yönteminin doğası gereği mümkün olmamıştır. Tedavi almayan kontrol grubu dışında sağlıklı kontrol grubu ve tedavi alan başka romatizmal hastalığı olan kontrol grubu olmaması bir diğer eksikliktir.

Balneolojik tedavinin uzun dönem etkilerini gözlemleyebilmek ve klinik parametreler ile BNDF ve IGF-1 ilişkisini değerlendirebilmek için daha uzun süreyi kapsayacak takipler içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu konuda daha büyük örneklemelerle yapılacak çalışmalar, balneolojik tedavi, ağrı, yaşam kalitesi, depresyon, BNDF ve IGF-1 arasındaki henüz net olarak ortaya konmamış ilişkiyi aydınlatmaya yardımcı olacaktır.

VI. KAYNAKLAR

1. Queiroz LP World wide epidemiology of fibromyalgia. Current pain and headache reports. 2013;17(8):356
2. Chaitow L. Fibromyalgia syndrome, A Pratitioner's Guide to Treatment 3rd edition. London: Churchill Livingstone, Elsevier; 2010.
3. Shipley M Chronic widespread pain and fibromyalgia syndrome. Medicine 2010;38(4), 202–204
4. Perrot S, Russell IJ More ubiquitous effects from non-pharmacologic than from pharmacologic treatments for fibromyalgia syndrome: a meta-analysis examining six core symptoms. Eur J Pain. 2014;18(8):1067-80
5. Okifuji A, Hare BD. Management of fibromyalgia syndrome: review of evidence. Pain Ther. 2013;2(2):87-104
6. Karagülle MZ. Kaplıca Tedavisi, Balneoterapi, Peloidoterapi, Hidroterapi. In: Beyazova M, Kutsal YG (Ed). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Tıp Kitabevleri. 3. Baskı, Ankara, Türkiye, 2016; 897-912
7. Naumann J SC. Therapeutic benefit of balneotherapy and hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome a qualitative systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arthritis Research and Therapy. 2014;16:141
8. Slack SE, Thompson SW Brain-derived neurotrophic factor induces NMDA receptor 1 phosphorylation in rat spinal cord. Neuroreport 2002;13, 1967–1970
9. Nugraha B, Korallus C, Gutenbrunner C. Serum level of brain-derived neurotrophic factor in fibromyalgia syndrome correlates with depression but not anxiety. NeurochemInt 2013; 62: 281–286
10. Zanette SA, Dussan-Sarria JA, Souza A. Higher serum S100B and BDNF levels are correlated with a lower pressure-pain threshold in fibromyalgia. Mol Pain 2014; 10: 46

11. Bazzichi L, Da Valle Y, Rossi A et al. A multidisciplinary approach to study the effects of balneotherapy and mud-bath therapy treatments on fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(79):111–120
12. Bennett RM, Cook DM, Clark SR, Burckhardt CS, Campbell SM: Hypothalamic-pituitary-insulin-like growth factor-I axis dysfunction in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997;24:1384-9.
13. Cuatrecasas G, Riudavets C, Güell MA, Nadal A. Growth hormone as concomitant treatment in severe fibromyalgia associated with low IGF-1 serum levels. A pilot study. *BMC MusculoskeletDisord* 2007; 8:119
14. Bjersing JL, Erlandsson M, Bokarewa MI, Mannerkorpi K. Exercise and obesity in fibromyalgia. Beneficial roles of insulin-like growth factor 1 and resistin? *Arthritis Res Ther* 2013;15:R34
15. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(4):536-41
16. Inanici, F. F, Yunus M. B. History of fibromyalgia: past to present. *Current pain and headache reports*, 8(5), 2004; 369-378
17. Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R, et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: Validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(9):1364-73
18. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* 2010; (5):600-10
19. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46:319.
20. Muller W, Schneider EM, Stratz T. The classification of fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2007;27(11):1005-10

21. Belenguer R, Ramos-Casals M, Siso A, Rivera J: Classification of fibromyalgia. A systematic review of the literature. *Reumatol Clin* 2009; 5: 55-62
22. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 403-425
23. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Fluss E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the american college of rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:568-75.
24. Marques A P, Santo A D, Berssaneti A A, Matsutani L A, Yuan SLK. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Revista brasileira de reumatologia.* 2017;57(4), 356-363
25. Turhanoglu A, Kaya S et al. The epidemiological Aspects of Fibromyalgia in Adults Living in Turkey: A Population Based Study. *J Musculoskeletal Pain.* 2008;16 (3):141-7.
26. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol.* 2005;34(2):140-4.
27. Garip Y, Oztaş D, Güler T. Prevalence of fibromyalgia in Turkish geriatric population and its impact on quality of life *Agri*, 2016; 28 (4):165-170
28. Frange C, Hirotsu C, Hachul H, Araujo P, Tufik S, Andersen ML. Fibromyalgia and sleep in animal models: a current overview and future directions. *Curr Pain Headache Rep.* 2014;18(8):434.
29. Leblebici B, Turhan N, Adam M, Çeti, N, Bağış S. Geriatrik Populasyonda Fibromiyalji Sendromu. *Turkish Journal of Rheumatology*, 2009;24
30. Petersel DL, Dror V, Cheung R. Central amplification and fibromyalgia: disorder of pain processing. *J Neurosci Res* 2011; 89: 29-34

31. Lénárda B., László K., Kertész E., et al. Substance P and neurotensin in the limbic system: Their roles in reinforcement and memory consolidation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2018; 85: 1–20
32. Staud R, Späth M. Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia. *CNS Spectr* 2008; 13: 12-17
33. Kindler LL, Bennett RM, Jones KD. Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders. *Pain Management Nursing* 2011; 12: 15-24.
34. Gür, A. Fibromiyalji'de Etiyopatogenez. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 2008;54
35. Wu Y L, Chang L Y, Lee H C, Fang S C, Tsai P S. Sleep disturbances in fibromyalgia: A meta-analysis of case-control studies. *Journal Of Psychosomatic Research*. 2017; 89-97.
36. Sivas F A, Başkan B M, Aktekin LA, Çinar N K, Yurdakul F G, Özoran K. Fibromiyalji Hastalarında Depresyon, Uyku Bozukluğu ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 2009; 55:8-12
37. Ernest H. S. Choy The role of sleep in pain and fibromyalgia Choy, E. H. S. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2015; 513–520
38. Bjurström, M.F. and Irwin, M.R. Polysomnographic characteristics in nonmalignant chronic pain populations: a review of controlled studies. *Sleep Medicine Reviews*. 2016; 26: 74–86
39. Przekop P, Haviland MG, Morton KR, Oda K, Fraser GE.. Correlates of perceived pain-related restrictions among women with fibromyalgia. *Pain Medicine*. 2010; 16:98–1706
40. Kantermann T, Theadom A, Roenneberg T, Croy M. Fibromyalgia syndrome and chronotype: late chronotypes are more affected. *J Biol Rhythms*. 2012;27(2):176-9.

41. Edwards, R. R., Cahalan, C., Mensing, G., Smith, M., & Haythornthwaite, J. A. Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, 2011;7(4)
42. Ramiro F D S, Lombardi Júnior I, Silva R C.B D, et al. Investigation of stress, anxiety and depression in women with fibromyalgia: a comparative study. *Revista Brasileira De Reumatologia*, 2014;54(1), 27-32.
43. Soran N, Altındağ, Ö., & Demirkol, A. Fibromiyalji Sendromunda Depresyon Düzeyi ve Klinik Parametrelerle İlişkisi. *Romatizma/Rheumatism* 2008; 23(1). 4
44. Thieme, K., Turk, D. C., & Flor, H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosomatic Medicine*, 2004; 66(6), 837–844
45. Woolf, C. Pain amplification – A perspective on the how, why, when and where of central sensitization. *Journal of Applied Biobehavioral Research* 2018; 23(2)e12124.
46. Staud R, Bovee CE, Robinson ME, Price DD. Cutaneous C-fiber pain abnormalities of fibromyalgia patients are specifically related to temporal summation. *Pain* 2008; 139: 315- 323.
47. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36(6):339-56.
48. Riva R, Mork PJ, Westgaard RH, et al.: Fibromyalgia syndrome is associated with hypocortisolism. *Int J Behav Med*, 2010, 17: 223–233
49. Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L, Em S. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance *Ann Rheum Dis*. 2004;63(11):1504-6.
50. Irwin M.R Inflammation at the intersection of behavior and somatic symptoms *Psychiatr. Clin. North Am.*, 2011;34: 605-620

51. Antonelli M, Donelli D. Effects of balneotherapy and spa therapy on levels of cortisol as a stress biomarker: a systematic review *International Journal of Biometeorology* 2018; 62:913–924
52. Staud R. Biology and therapy of fibromyalgia: pain in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 208.
53. Sprott H, Salemi S, Gay RE, Bradley LA, Alarcón GS, Oh SJ, Michel BA, Gay S. Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibers. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 245-251
54. Le Goff P. Is fibromyalgia a muscle disorder? *Joint Bone Spine* 2006; 73: 239-242.
55. Kulshreshtha, P., & Deepak, K. K. Autonomic nervous system profile in fibromyalgia patients and its modulation by exercise: a mini review. *Clinical physiology and functional imaging* 2013; 33(2), 83-91.
56. Ulas UH, Unlu E, Hamamcioglu K, Odabasi Z, Cakci A, Vural O. Dysautonomia in fibromyalgia syndrome: sympathetic skin responses and RR interval analysis. *Rheumatol Int* 2006; 26:383–7
57. Martinez-Lavin M, Hermosillo AG. Dysautonomia in Gulf War syndrome and in fibromyalgia. *Am J Med.* 2005;118(4):446
58. Solano C, Martinez A, Becerril L, et al. .Autonomic dysfunction in fibromyalgia assessed by the Composite Autonomic Symptoms Scale (COMPASS). *J Clin Rheumatol* 2009; 15:172.
59. Riva R, Mork PJ, Westgaard RH, et al. Catecholamines and heart rate in female fibromyalgia patients. *J Psychosom Res* 2012; 72:51
60. Sluka, K. A., & Clauw, D. J. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience.* 2016; 338:114-129.
61. Mendieta, D., De la Cruz-Aguilera, D. L., Barrera-Villalpando, M. I., Becerril-Villanueva, E., Arreola, R., et al. IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients. *Journal of neuroimmunology.* 2016; 290:22-25

62. Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia. *Curr Pharm Des.* 2006;12(1):17-22.
63. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MH. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(7):743-9.
64. Sturgill J, McGee E, Menzies V. Unique cytokine signature in the plasma of patients with fibromyalgia. *J Immunol Res* 2014; 938576
65. Bellato E., Marini E., et al. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain research and treatment*, 2012; Article ID 426130
66. Buskila D, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Etiology of fibromyalgia: the possible role of infection and vaccination. *Autoimmun Rev.* 2008;8(1):41-3
67. Clauw DJ. Fibromyalgia: A clinical review. *JAMA* 2014; 311:1547.
68. Aggarwal VR, McBeth J, Zakrzewska JM, et al. The epidemiology of chronic syndromes that are frequently unexplained: do they have common associated factors? *Int J Epidemiol* 2006; 35:468.
69. Bennett RM, Russell J, Cappelleri JC, Bushmakina AG, Zlateva G, Sadosky A. Identification of symptom and functional domains that fibromyalgia patients would like to see improved: a cluster analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010;11:134
70. Ericka N, Merriwether Laura A et al. Physical activity is related to function and fatigue but not pain in women with fibromyalgia: baseline analyses from the Fibromyalgia Activity Study with TENS (FAST) Merriwether et al. *Arthritis Research & Therapy* 2018; 20:199
71. Andrade A, Vilarino GT, Sieczkowska SM. () The relationship between sleep quality and fibromyalgia symptoms. *Journal of Health Psychology.* 2018. Epub ahead of print 1 January. DOI: 10.1177/1359105317751615

72. Borges-Cosic M, Aparicio VA, Estévez-López F, et al. Sedentary time, physical activity, and sleep quality in fibromyalgia: The al-Ándalus project. *Scand J Med Sci Sports*. 2018;00:1–9
73. Walitt B, Čeko M, Khatiwada M, et al. Characterizing "fibrofog": Subjective appraisal, objective performance, and task-related brain activity during a working memory task. *Neuroimage Clin* 2016; 11:173
74. Tyler Bell a , Zina Trosta , Melissa T. Buelowb , Olivio Claya , Jarred Youngerc , David Moored and Michael Crowea Meta-analysis of cognitive performance in fibromyalgia *Journal Of Clinical And Experimental Neuropsychology* 2018; 40, No. 7, 698–714
75. Fuller-Thomson E, Nimigon-Young J, Brennenstuhl S. Individuals with fibromyalgia and depression: findings from a nationally representative Canadian survey. *Rheumatol Int* 2012; 32:853
76. Soriano-Maldonado A, Amris K, Ortega FB, et al. Association of different levels of depressive symptoms with symptomatology, overall disease severity, and quality of life in women with fibromyalgia. *Qual Life Res* 2015; 24:2951
77. Küçükşen S, Genç E, Yılmaz H, et al. The prevalence of fibromyalgia and its relation with headache characteristics in episodic migraine. *Clin Rheumatol* 2013; 32:983
78. Aggarwal VR, McBeth J, Zakrzewska JM, et al. The epidemiology of chronic syndromes that are frequently unexplained: do they have common associated factors? *Int J Epidemiol* 2006; 35:468
79. Wang JC, Sung FC, Men M, et al. Bidirectional association between fibromyalgia and gastroesophageal reflux disease: two population-based retrospective cohort analysis. *Pain* 2017; 158:1971.
80. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007;8:27
81. Hauser W, Wolfe F. Diagnosis and diagnostic tests for fibromyalgia (syndrome). *Reumatismo*. 2012;64(4):194-205.

82. Ferrari R, Russell AS. A questionnaire using the modified 2010 American College of Rheumatology criteria for fibromyalgia: specificity and sensitivity in clinical practice. *J Rheumatol*. 2013;40(9):1590-5
83. Wolfe F, Walitt BT, Hauser W. What is fibromyalgia, how is it diagnosed, and what does it really mean? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(7):969-71.
84. Podolecki T, Podolecki A, Hrycek A. Fibromyalgia: pathogenetic, diagnostic and therapeutic concerns. *Pol Arch Med Wewn*. 2009;119(3):157-61
85. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:31
86. Buckhardt CS, Goldenberg D, et al. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - A systematic review *European journal of pain* 2009; 14(1):5-10
87. Thieme K, Mathys M, Turk C D Evidenced-Based Guidelines on the Treatment of Fibromyalgia Patients: Are They Consistent and If Not, Why Not? Have Effective Psychological Treatments Been Overlooked? *The Journal of Pain*. 2017;18(17),747-756
88. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, et al The National Fibromyalgia Guideline Advisory Panel: 2012 Canadian guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: Executive summary. *Pain Res Manag* 2013; 18:119-126,
89. Binkiewicz-Glińska A., Bakula S. et al. Fibromyalgia Syndrome-a multidisciplinary approach. *Psychiatr Pol*, 2015; 49(4), 801-810
90. Sindel D. Fibromiyalji Sendromunda Uygulanan Tedavi Yöntemleri. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2012;58:136-42
91. Alda et al. Effectiveness of cognitive behaviour therapy for the treatment of catastrophisation in patients with fibromyalgia: a randomised controlled trial *Arthritis Research & Therapy* 2011;13:173
92. Bidonde et al Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD012700.

93. Andrade A, Sieczkowska SM, Vilarino GT, Resistance training improves quality of life and associated factors in patients with fibromyalgia syndrome, *PMR* 2018; S1934-1482
94. S. Ö. Fibromiyalji sendromunda Akuatik Terapi Uygulamaları. In: Karagülle M. Karagülle M.Z, editor. XI Türk Kaplıca Tıbbı ve Balneoloji Kongresi Özetler Kitabı. Gaziantep 2014; p. 38.
95. A. D. Fibromiyalji'de Su İçi Egzersizlerin Gözden Geçirilmesi. In: Karagülle M. Karagülle M.Z, editor. XI Türk Kaplıca Tıbbı ve Balneoloji Kongresi Özetler Kitabı. Gaziantep 2014; p. 20.
96. Verhagen AP, Cardoso JR, Bierma-Zeinstra SM. Aquatic exercise & balneotherapy in musculoskeletal conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26(3):335-43.
97. Koca, T.T., Tugan, C.B., Koçyiğit, B.F. et al. Fibromyalgia awareness in women aged between 18 and 75 years: a current view to fibromyalgia. *J Publi Health* 2018; p.1-7
98. Aman MM, Jason Yong R, Kaye AD, Urman RD Evidence-based non-pharmacological therapies for fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2018; 22(5):33.
99. Luciano JV, Martinez N, Penarrubia-Maria MT, Fernandez-Vergel R, Garcia-Campayo J, Verduras C, et al. Effectiveness of a psychoeducational treatment program implemented in general practice for fibromyalgia patients: a randomized controlled trial *The Clinical Journal of Pain.* 2011; 27(5):383–391
100. Oosterwijck J, Meeus M, Paul L, De Schryver M, Pascal A, Lambrecht L, et al. Pain physiology education improves health status and endogenous pain inhibition in fibromyalgia: a double-blind randomized controlled trial. *Clin J Pain.* 2013;29(10):873-82
101. Bağdatlı A O, Donmez A., Eröksüz R et al. Does addition of ‘mud-pack and hot pool treatment’ to patient education make a difference in fibromyalgia patients? A randomized controlled single blind study, *International Journal of Biometeorology.* 2015; 59(12):1905–1911

102. Pernambuco A.P, Carvalho L.S., et al. Effects of a health education program on cytokines and cortisol levels in fibromyalgia patients: a randomized controlled trial. *Advances in Rheumatology* 2018;58:21
103. Dias PA, Guimarães AB, Albuquerque AO, de Oliveira KL, Cavalcante ML, Guimarães SB. Short-term complementary and alternative medicine on quality of life in women with fibromyalgia. *J Integr Med.* 2016; 14(1): 29–35
104. Karatay S., Okur S., Uzkeser H., Yildirim K., Akcay F. Effects of Acupuncture Treatment on Fibromyalgia Symptoms, Serotonin, and Substance P Levels: A Randomized Sham and Placebo-Controlled Clinical Trial *Pain Medicine* 2018; 19: 615–628
105. Li YH, Wang FY, Feng CQ, Yang XF, Sun YH Massage therapy for fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2014;20;9
106. Oliveira F.R., Gonçalves L.C.V, et al. Massage therapy in cortisol circadian rhythm, pain intensity, perceived stress index and quality of life of fibromyalgia syndrome patients *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2018; 30:85-90
107. M. K. Romatizmal Hastalıklarda Kaplıca Tedavisi. In: M. K, editor. *Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013; 41-3
108. Kwiatek R. Treatment of fibromyalgia *Aust Prescr* 2017;40:179–83
109. Claud D.J. Regional and widespread pain. In: Hochberg C, editor. *Rheumatology: Mosby Elsevier*; 2011;701-13
110. Spaeth M, Bennett RM, Benson BA, Wang YG, Lai C, Choy EH. Sodium oxybate therapy provides multidimensional improvement in fibromyalgia: results of an international phase 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):935-42
111. Matsumoto S. Evaluation of the Role of Balneotherapy in Rehabilitation Medicine *J Nippon Med Sch* 2018; 85: 196-203

- 112.Gálvez I., Torres-Piles S., Ortega-Rincón E., “Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy?” International Journal of Molecular Sciences, vol. 19, no. 6, Article ID E1687, 2018
- 113.Erdoğan N. Termomineral Tam Banyoların Etkileri. In: Karagülle M, editor. Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013; 23-6
- 114.Erdoğan N. Termal Tedavilerin Etkileri. In: Karagülle M. Karagülle M.Z., editor. IX Ulusal Kaplıca Tıbbı ve Balneoloji Kongresi Termal SPA kursu. Nevşehir 2012; 15.
- 115.Bender T, Karagülle MZ, Bálint G.P. et al. Hydrotherapy, balneotherapy, and spa treatment in pain management. Rheumatol Int. 2005; 25: 220
- 116.Fioravanti A, Cantarini L, Guidelli GM, Galeazzi M. Mechanisms of action of spa therapies in rheumatic diseases: what scientific evidence is there? Rheumatol Int. 2011;31(1):1-8.
- 117.Uzunoglu E. Yentur S., Kayar A.H et al. Effect of mild heat stress on heat shock protein 70 in a balneotherapy model European Journal of Integrative Medicine 2017; 86–90
118. Gürdal H. Peloidoterapi, Etki, Mekanizması ve Uygulama Yöntemleri. In: Karagülle M, editor. Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2013;13-7.
- 119.Gürdal H. Termal Çamurlar (Peloidler). In: Karagülle M. Karagülle M.Z, editor. IX Ulusal Kaplıca Tıbbı ve Balneoloji Kongresi Termal SPA kursu. Nevşehir 201; 19-22
- 120.Odabaşı E, TURAN M. Peloidler. Fiziksel Tıp 2000; 3 (2-3): 163-165
- 121.Odabaşı E.. Tıbbi Çamur/ Peloid uygulamaları ve Etkileri. In: Karagülle M. Karagülle M.Z, editor. IX Ulusal Kaplıca Tıbbı ve Balneoloji Kongresi Termal SPA kursu. Nevşehir 2012.
- 122.Tenti S, Fioravanti A, Guidelli GM, Pascarelli NA, Cheleschi S. New evidence on mechanisms of action of spa therapy in rheumatic diseases. Tang. 2014;4(1):3.1-3.8.

- 123.Ablin JN, Hauser W, Buskila D. Spa treatment (balneotherapy) for fibromyalgia-a qualitative-narrative review and a historical perspective. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013 638050
- 124.Fraioli A. GM, Mennumi G. Clinical researches on the efficacy of spa therapy in fibromyalgia. A systematic review. *Ann Ist Super Sanita*. 2013;49:219-229
- 125.Cuatrecasas G, Gonzalez MJ, Alegre C, et al.: High prevalence of growth hormone deficiency in severe fibromyalgia syndromes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010, 95: 4331–4337
- 126.Philippou A, Maridaki M, Halapas A, Koutsilieris M. The role of the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in skeletal muscle physiology. *In Vivo*. 2007;21(1):45–54
- 127.Landin-Wilhelmsen K, Lundberg P, Lappas G, Wilhelmsen L. Insulin-like growth factor I levels in healthy adults. *Horm Res*. 2004;62 suppl 1:8–16
- 128.Butler A, Yakar S, Leroith D. Insulin-like growth factor-I: compartmentalization within the somatotrophic axis? *News Physiol Sci*. 2002;17:82–5. 23, 24
- 129.Brahm H, Piehl-Aulin K, Saltin B, Ljunghall S. Net fluxes over working thigh of hormones, growth factors and biomarkers of bone metabolism during short lasting dynamic exercise. *Calcif Tissue Int*. 1997;60(2):175–80
- 130.Leal-Cerro A, Povedano J, Astorga R, Gonzalez M, Silva H, Garcia- Pesquera F, Casanueva FF, Dieguez C The growth hormone (GH)- releasing hormone-GH-insulin-like growth factor- 1 axis in patients with fibromyalgia syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3378–3381
131. Dinser R, Halama T, Hoffmann A Stringent endocrinological testing reveals subnormal growth hormone secretion in some patients with fibromyalgia syndrome but rarely severe growth hormone deficiency. *J Rheumatol* 2000;27:2482–2488
- 132.Paul-Savoie E, Marchand S, Morin M, Bourgault P, Brissette N,Rattanaovong V, Cloutier C, Bissonnette A, Potvin S Is the deficit in pain inhibition in fibromyalgia influenced by sleep impairments? *Open Rheumatol J*. 2012;6:296–302

133. Aberg ND, Johansson UE, Aberg MA, Hellstrom NA, Lind J, Bull C, Isgaard J, Anderson MF, Oscarsson J, Eriksson PS. Peripheral infusion of insulin-like growth factor-I increases the number of newborn oligodendrocytes in the cerebral cortex of adult hypophysectomized rats. *Endocrinology* 2007;148:3765–3772
134. Chesik D, De Keyser J, Wilczak N. Insulin-like growth factor system regulates oligodendroglial cell behavior: therapeutic potential in CNS. *J Mol Neurosci* 2008;35:81–90
135. Isgaard J, Aberg D, Nilsson M. Protective and regenerative effects of the GH/IGF-I axis on the brain. *Minerva Endocrinol* 2007;32:103–113
136. Lathe R. Hormones and the hippocampus. *J Endocrinol* 2001;169:205–231
137. Bjersing JL, Dehlin M, Erlandsson M, Bokarewa MI, Mannerkorpi K. Changes in pain and insulin-like growth factor 1 in fibromyalgia during exercise: the involvement of cerebrospinal inflammatory factors and neuropeptides. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(4):p162
138. Berg U, Bang P: Exercise and circulating insulin-like growth factor I. *Horm Res* 2004, 62(Suppl 1):50-58
139. Jones KD, Deodhar AA, Burckhardt CS, Perrin NA, Hanson GC, Bennett RM: A combination of 6 months of treatment with pyridostigmine and triweekly exercise fails to improve insulin-like growth factor-I levels in fibromyalgia, despite improvement in the acute growth hormone response to exercise. *J Rheumatol* 2007, 34:1103-1111
140. Bennett RM, Clark SC, Walczyk J (1998) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med* 104:227–231
141. Cuatrecasas G, Alegre C, Fernandez-Sola J, Gonzalez MJ. et al. Growth hormone treatment for sustained pain reduction and improvement in quality of life in severe fibromyalgia. *Pain* 2012;153(7):1382–1389

- 142.Sarsan A, Akkaya N, Ozgen M, Yildiz N, Atalay NS, Ardic F Comparing the efficacy of mature mud pack and hot pack treatments for knee osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2012;25(3):193–199
- 143.Peter A. Smith P.A. BDNF: No Gain Without Pain? *Neuroscience* 283 2014; 107–123
- 144.Binder K. D. . Scharfman H.E Brain-Derived Neurotrophic Factor Growth Factors. 2004; 22(3): 123–131
- 145.Fawzy R.M., Eldin M.S.,Mouhammed A. M,El-shiekh E.H Serum level of brain-derived neurotrophic factor in fibromyalgia. *Egyptian Rheumatology & Rehabilitation*2015; 42:170–177
146. Laske C. Stransky E., Eschweiler G. W.,et al. Increased BDNF serum concentration in fibromyalgia with or without depression or antidepressants. *Journal of Psychiatric Research* 41 2007; 600–605
- 147.Zanette S.A., Dussan-Sarria J.A., Souza A. et al. Higher serum S100B and BDNF levels are correlated with a lower pressure-pain threshold in fibromyalgia *Molecular Pain* 2014; 10:46
- 148.Bennett RM, Friend R, Jones KD, Ward R, Han BK, Ross RL The revised fibromyalgia impact questionnaire (FIQR):validation and psychometric properties. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R120
- 149.Ediz L., Hiz O., Toprak M., Tekeoglu I., Ercan S. The validity and reliability of the Turkish version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Clin Rheumatol* 2011; 30:339–346
- 150.Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71
- 151.Aydemir Ö, Köroğlu E: Psikiyatride kullanılan klinik ölçekler. *Hekimler Yayın Birliği.* 2009;93-335

152. Demiral Y., Ergor G., Unal B., Semin S. et al Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population BMC Public Health 2006; 6:247
153. Honda Y., Sakamoto J., Hamaue Y., et al Effects of Physical-Agent Pain Relief Modalities for Fibromyalgia Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Pain Research and Management 2018; 9
154. Forestier R, Forestier F.B., Francon A. Current role for spa therapy in rheumatology. Joint Bone Spine 2017; 9–13
155. Eröksüz R. Fibromiyaljili Hastalarda Farklı Süre ve sıklıktaki Balneoterapi Uygulamalarının Etkinliğinin Karşılaştırılması. İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık Tezi; 2013
156. Guidelli M G, Tenti S, De Nobili E, Fioravanti A Fibromyalgia Syndrome and Spa Therapy: Myth or Reality? Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders 2012;5 19–26
157. Fioravanti A, Manica P, Bortolotti R, Cevenini G, Tenti S, Paolazzi G: Is balneotherapy effective for fibromyalgia? Results from a 6-month double-blind randomized clinical trial. Clin Rheumatol 2018;37: 2203–2212
158. Ozkurt S, Donmez A, Zeki Karagulle M, Uzunoglu E, Turan M, Erdogan N. Balneotherapy in fibromyalgia: a single blind randomized controlled clinical study. Rheumatol Int. 2012;32(7):1949-54.
159. Donmez A, Karagulle MZ, Tercan N, Dinler M, Issever H, Karagulle M, et al. SPA therapy in fibromyalgia: a randomised controlled clinic study. Rheumatol Int. 2005;26(2):168-72.
160. Kurt E.E., Koçak F.A., Erdem H.R., Tuncay F., Kelez F., Which Non-Pharmacological Treatment is More Effective on Clinical Parameters in Patients With Fibromyalgia: Balneotherapy or Aerobic Exercise? Arch Rheumatol 2016;31(2)162–169

- 161.Koçyiğit B.F., Gür A., Altındağ Ö, Akyol A., Gürsoy S. Comparison of education and balneotherapy efficacy in patients with fibromyalgia syndrome: A randomized, controlled clinical study *Agri* 2016;28(2):72–78
- 162.Pozo – Cruz J.,Alfonso-Rosa M.,Castillo Cuerva A. et al. Depression symptoms are associated with key health outcomes in women with fibromyalgia: a cross-sectional study *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2015; 20(7): 798-808
- 163.Sivas FA BB, Aktekin L, Çınar N, Yurdakul F, Özoran K, . Fibromiyalji Hastalarında Depresyon, Uyku Bozukluğu ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2009;55:8-12.
- 164.Evcik D, Kizilay B, Gokcen E. The effects of balneotherapy on fibromyalgia patients. *Rheumatol Int*. 2002;22(2):56-59.
- 165.Andrade S.C. Pessoa de Carvalho R.F.P, Soares A. S. ET AL Thalassotherapy for fibromyalgia: a randomized controlled trial comparing aquatic exercises in sea water and water pool *Rheumatol Int* 2008; 147–152
- 166.Maitre J., Guinhouya B., Darrieutort N., Paillard T. Physical Education in a Thermal Spa Resort to Maintain an Active Lifestyle at Home: A One-Year Self-Controlled Follow-Up Pilot Study *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2017: 1058419
- 167.Zijlstra T.R. van de Laar M.A.F., ET ALL Spa treatment for primary fibromyalgia syndrome: a combination of thalassotherapy, exercise and patient education improves symptoms and quality of life *Rheumatology*, 2005,44(4):539–546
- 168.NeumannL., SukenikS, A. et al. The Effect of Balneotherapy at the Dead Sea on the Quality of Life of Patients with Fibromyalgia Syndrome *Clin Rheumatol* 2001; (20):15–19
- 169.Sarchielli P., Mancini M.L., Floridi A., Increased Levels of Neurotrophins Are Not Specific for ChronicMigraine: Evidence From Primary Fibromyalgia Syndrome *The Journal of Pain*, 2007;8(9):737-745

- 170.Kojimaa D., Nakamurab T., Bannoa M. Head-out immersion in hot water increases serum BDNF in healthy males *International Journal Of Hyperthermia*, 2017; 34(6):834-839
- 171.Nugraha B., Karst M., Engeli S., Gutenbrunner C. Brain-derived neurotrophic factor and exercise in fibromyalgia syndrome patients: a mini review *Rheumatol Int* 2012; 32:2593–2599
- 172.Taşkın EO, Aydemir Ö, Deveci A et al. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Pain Syndromes: A Comparative Study with Major Depression *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2008;18:259-265.
- 173.Mattson M.P Hormesis Defined Ageing *Res Rev.* 2008; 7(1): 1–7.
- 174.Gupta S., Deepti A., Deegan S. et al. HSP72 Protects Cells from ER Stress-induced Apoptosis via Enhancement of IRE1a-XBP1 Signaling through a Physical Interaction *PLoS Biology* 2010;(8)7- 1000410
- 175.Younger J, Kapphahn K, Brennan K, Sullivan SD, Stefanick ML (2016) Association of Leptin with Body Pain in Women.*J Womens Health (Larchmt)* 2016; 25(7):752–760.
176. Malemud CJ The basis for medical therapy of fibromyalgia with growth hormone. *Pain* 2012;153(7):1342–1343.
177. Bennett RM Adult growth hormone deficiency in patients with fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2002,4:306–312
- 178.Atalay S.G. The Association of IGF-1 with Clinical Symptoms in Female Patients with Fibromyalgia Syndrome *Ankara Med J*, 2018;(3):410-8
- 179.Alp A, Oral AY, Ocakoğlu G, Dirican M, Yurtkuran M.Evidence of Defective Growth Hormone Response and Adaptive Hormonal Changes in Fibromyalgia *phys Med Rehab Kuror* 2014; 24(1):14-20
- 180.Fioravanti A, Valenti M, Altobelli E Clinical efficacy and cost-effectiveness evidence of spa therapy in osteoarthritis. The results of "Naiade" Italian Project *Panminerva Med.* 2003;45(3):211-7

- 181.Koyuncu, E., Ökmen, B.M., Özkuk, K., Taşoğlu Ö., Özgirgin N. “The effectiveness of balneotherapy in chronic neck pain”, Clinical Rheumatology 2016,9:1-7
- 182.Kepekçi M., Taşpınar Ö., Barut Y., Geçmen İ. Subakromiyal Sıkışma Sendromlu Hastalarda Peloidoterapinin Etkinliği. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2019; 23-27



VII. EKLER

Ek- 1:Akademik Kurul Kararı

Tarih ve Sayı: 16/03/2018-102354



T.C.
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı
Başkanlığı



Sayı :47602134-050.99-
Konu :Akademik Kurul Kararı

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Anabilim Dalımızın 15 Mart 2018 tarihli Akademik Kurul Kararı ekte sunulmuştur.
Gereğini arz ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Müfit Zeki KARAGÜLLE
Anabilim Dalı Başkanı

e-İmzalı
Prof. Dr. Hasan KUDAT
Bölüm Başkanı V.

EK :
Akademik Kurul Kararı

Doğrulamak için:<http://194.27.128.66/envision.Sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BENFZJBRE>

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Guldane Duman Dahili : 31853

İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Çapa/Fatih/İSTANBUL

Tel : (212) 414 2171 Faks : (212) 414 2038

e-posta : itfdbt@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : <http://istanbultip.istanbul.edu.tr>





T.C.
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı



Sayı :
Konu: Akademik Kurul Kararı

15/03/2018

15 MART 2018 TARİHLİ AKADEMİK KURUL KARARI

15/03/2018 tarihinde toplanan Anabilim Dalı Akademik Kurulumuzda;

Anabilim Dalımızda **Prof. Dr. Nergis ERDOĞAN**'ın danışmanlığı altındaki Tıpta Uzmanlık Öğrencisi **Dr. Ebru ATMACA**'nın tez konusunun "**Fibromiyalji Hastalarında Balneoterapinin Beyin Derive Nörotrofik Faktör ve İnsülin Benzeri Büyüme Hormonu 1 Değerlerine Etkisi**" olarak belirlenmesine oybirliği ile karar verildi.

Prof. Dr. Müfit Zeki KARAGÜLLE
Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Nergis ERDOĞAN

Prof. Dr. Hatice GÜRDAL

Prof. Dr. Arif DÖNMEZ

Prof. Dr. Mine KARAGÜLLE

Ek- 2: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAşTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 483
Konu: Prof. Dr. Nergis ERDOĞAN hk.

Tarih : 27.03.2018

Sayın Prof. Dr. Nergis ERDOĞAN
Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji

İlgi : Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı 19/03/2018 gün ve 104642 sayılı yazısı

Sorumlu araştırıcılığını üstlendiğiniz ve Dr. Ebru ATMACA' nın yürüteceği 2018/457 dosya numaralı "Fibromiyalji Hastalarında Balneoterapinin Beyin Derive Nörotrofik Faktör (BDNF) ve İnsülin Benzeri Büyüme Hormonu 1 (IGF-1) değerlerine etkisi" başlıklı çalışma kurulumuzun 23/03/2018 tarih ve 06 sayılı toplantısında görüşölerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Fibromiyalji Hastalarında Balneoterapinin Beyin Derive Nörotrofik Faktör (BDNF) ve İnsülin Benzeri Büyüme Hormonu 1 (IGF-1) değerlerine etkisi”			
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Nergis ERDOĞAN			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı			
DESTEKLEYİCİ	İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
	Yüksek Doz Araştırması	☐		
	Diğer ise belirtiniz :			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLAR ARASI ☐

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		“Fibromiyalji Hastalarında Balneoterapinin Beyin Derive Nörotrofik Faktör (BDNF) ve İnsülin Benzeri Büyüme Hormonu 1 (IGF-1) değerlerine etkisi”			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	■		Türkçe ■ İngilizce □ Diğer □	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	■		Türkçe ■ İngilizce □ Diğer □	
	OLGU RAPOR FORMU	□		Türkçe □ İngilizce □ Diğer □	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	□		Türkçe □ İngilizce □ Diğer □	
	Belge Adı	□	Açıklama		
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	□			
	SİGORTA	□			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	■			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	□			
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	□			
	İLAN	□			
	YILLIK BİLDİRİM	□			
	SONUÇ RAPORU	□			
KARAR BİLGİLERİ	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	□			
	DİĞER:	■	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgu Rapor Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD		
Karar No: 06		Tarih: 23/03/2018			
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Nergis ERDOĞAN’ ın sorumluluğunda ve Dr. Ebru ATMACA’ nın yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU									
ÇALIŞMA ESASI			19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:			Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ■	K □	E □	H ■	E ■	H □	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E □	K ■	E □	H ■	E ■	H □	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ■	K □	E □	H ■	E ■	H □	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ■	K □	E □	H ■	E ■	H □	
Dr. Sevdâ ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	E □	K ■	E □	H ■	E ■	H □	

* :Araştırma ile ilişki
 ** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığından izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

Ek-3: Bilgilendirmiş Gönüllü Olur Formu**Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu**

Bu bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı Lokomotor Sistem Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran fibromiyalji tanılı kadınların 'Fibromiyalji hastalarında balneoterapinin beyin derive nörotrofik faktör ve insülin benzeri büyüme faktörü -1 değerlerine etkisi' araştırmasına davet etmek üzere hazırlanmıştır.

Sorumlu Araştırmacının adı, soyadı : Prof. Dr Nergis ERDOĞAN

Araştırmayı yürütecek kuruluşun adı : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Destekleyici kuruluş :BAP

Araştırmanın adı ve varsa versiyon numarası: Fibromiyalji hastalarında balneoterapinin beyin derive nörotrofik faktör ve insülin benzeri büyüme faktörü -1 değerlerine etkisi

"Fibromiyalji hastalarında balneoterapinin beyin derive nörotrofik faktör ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 değerlerine etkisi" adını verdiğimiz çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla ve nasıl yapılacağını anlamanız ve katılıp katılmama doğrultusundaki kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Araştırma hakkında sözlü olarak size aktaracağım bilgiler yazılı olarak da size bir sonraki bölümde sunulacaktır. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Araştırma Hakkında Bilgi

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji anabilim dalı Lokomotor Sistem Hastalıkları Polikliniği'nde fibromiyalji tanısı ile takip edilmektesiniz. Sizinle birlikte aynı tanıyı almış yaklaşık 80 fibromiyalji tanılı kadın hastamızın 'Fibromiyalji hastalarında balneoterapinin beyin derive nörotrofik faktör ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 değerlerine etkisi' adını verdiğimiz çalışmamıza katılması planlanmaktadır. Bu çalışma sorumlu araştırmacı Prof Dr. Nergis ERDOĞAN ve yardımcı araştırmacı Dr. Ebru ATMACA tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı'nda yürütülecektir.

Fibromiyalji kadınlarda daha sık görülen yaygın ağrılar, yorgunluk, uyku bozuklukları, hafıza sorunları, sindirim sistemi sorunları gibi birçok şikayete neden olan romatizmal bir hastalıktır. Daha önceki bilimsel çalışmalarda fibromiyalji hastalarında banyo tedavilerinin ve tıbbi çamur uygulamalarının hastaların şikâyetlerinde azalma sağladığı gösterilmiştir. Kan

İmza:

örneği alınarak laboratuvar çalışmalarıyla ölçülecek beyin derive nörotrofik faktör denen madde vücutta sinir hücrelerinin yenilenmesine yardımcı olmak için doğal olarak salınan bir maddedir. Fibromiyalji hastalarında kandaki düzeylerinin yükseldiği ve bu yüksek düzeyin bazı şikâyetlerin şiddeti ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada size uygulanacak banyo tedavilerinin ve tıbbi çamur uygulamalarının beyin kökenli nörotrofik faktör düzeyi üzerine etkisi olup olmadığı araştırılacaktır. Aynı zamanda vücutta doğal olarak salınan büyüme hormonunun etki göstermesi için gerekli olan bir madde olan insülin benzeri büyüme faktörü 1 düzeyine etkisi de araştırılacaktır. Çalışmanın öngörülen süresi yaklaşık 40 haftadır

Bu çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalar hekim tarafından telefonla aranarak uygun gün ve saatte doktor tarafından muayene edilmek ve bu çalışmada kullanılmak üzere doktor eşliğinde anketlere cevap vermek üzere polikliniğimize davet edilecektir. Çalışmanın başında laboratuvar incelemelerinde kullanılmak üzere çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalardan İstanbul Üniversitesi laboratuvarlarında incelenmek üzere kan örneği alınacaktır. Bu çalışma sırasında yapılacak olan tüm kan örneği alma işlemleri tecrübeli bir sağlık personeli tarafından gerçekleştirilecektir. Hastalarımız istatistiksel yöntemlerle rastgele iki gruba ayrılacaktır. Bu gruplandırma işlemi sırasında herhangi bir hastaya öncelik ya da ayrıcalık gösterilmesi söz konusu değildir. Çalışma grubu olacak ilk gruba 36-38 C° su ile dolu tedavi havuzunda iki hafta hafta içi beş gün olmak üzere toplam 10 kez 20 dakika, boyun hizasına kadar banyo tedavisi uygulanacaktır. Banyo tedavisini takiben vücudumuzun en ağrılı bölgesine, sizin tarifiniz ve doktorumuzun onayı ile 20 dakika 43 C° sıcaklıkta tıbbi çamur uygulanacak ve sıcaklığını koruması için temiz bir örtü ile tıbbi çamur sürülen bölge kapatılacaktır. Tıbbi çamur uygulanma süresince uygun pozisyonda kalmanız ve istirahat edebilmeniz için uygun ortam sağlanacaktır. Tedaviniz iş saatleri dâhilinde tedavi ünitesi yoğunluğu ve sizin talebiniz gözetilerek belirlenen saatte uygulanacak, yaklaşık 1 saat sürecektir. Tedavinizin son gününde tedaviden hemen sonra tekrar doktor tarafından muayene edileceksiniz ve kan örneği alınacaktır. Tedaviniz bittikten 12 hafta sonra yine doktor tarafından telefon ile aranarak uygun gün ve saate kliniğimize davet edilerek doktor muayenesi ve kan örneği alma işlemi tekrarlanacaktır. İkinci grubu oluşturan kontrol grubu, çalışmanın akışını bozmamak koşuluyla en kısa sürede çalışma grubuna uygulanan tedavimizi alacaktır.

Bu tedavinin ağrılarınızı arttırma ihtimali vardır. Nadiren görülen bu durumu doktorunuza bildirdiğinizde çalışmayı yürüten doktorlar tarafından detaylı muayeneniz yapılacak durumunuza en uygun tedavi uygulanacaktır. Çalışma süresince gerekli görülen diğer tüm tedavilerinize çalışmayı yürüten doktorun bilgisi dâhilinde olmak üzere devam edebilirsiniz.

Bu çalışmaya katılımınız isteğe bağlıdır ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz. Çalışmadan çekilmeniz halinde size ait bilgi ve örnekler imha edilecektir. Bu çalışma sırasında size ait tıbbi bilgiler ilgili sağlık

İmza:

otoritelerinin doğrudan erişim hakları bulunabilir, ancak tüm kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır, bu yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayarak bu erişime izin vermiş olursunuz. İlgili mevzuat gereğince kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde bile kimliğiniz gizli kalacaktır.

Bu belgedeki son bölüm onay işlemleri ile ilgilidir. Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz lütfen bu bölümü imzalayınız. Okuma ve yazma konusunda engelleriniz olduğu takdirde bir tanıgın gözetiminde bu belgeyi onaylamanız istenecek ve gerektiğinde parmak iziniz alınacaktır.

Onay:

Doktor Ebru ATMACA tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı Lökomotor Sistem Hastalıkları Polikliniği'nde hastalarında 'Fibromiyalji hastalarında balneoterapinin beyin derive nörotrofik faktör ve insülin benzeri büyüme faktörü -1 değerlerine etkisi' üzerine bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya "gönüllü" olarak katılmak üzere davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin, gizlilik içinde, bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile korunacağı güvencesi verildi. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında da kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Tarafıma bir ücret ödenmeyecektir ve benden ücret talep edilmeyecektir. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle olabilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak parasal yük altına girmeyeceğim.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Ebru ATMACA'yı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı Lokomotor Sistem Hastalıkları Polikliniği Fatih İstanbul adresinden ve 05519406909 telefon numarasından arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde **gönüllü** olarak yer alma kararı aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun bir örneği tarafıma verilmiştir.

İmza:

Bu çalışma sırasında elde edilen tıbbi verilerin:

Onay

Bundan sonraki çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.

☐

Sözü edilen çalışma için kullanılmasına izin veriyorum.

☐

Kullanılmasına izin vermiyorum

☐

Tarih:

Tarih:

Gönüllünün adı- soyadı:

Varsa Tanık adı-soyadı:

Gönüllünün imzası:

Tanık imzası:

Gönüllü adresi:

Gönüllü telefon numarası:

Araştırmacının adı-soyadı: Ebru ATMACA

Araştırmacının imzası:

Araştırmacının adresi: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı Fatih- İstanbul

Araştırmacının telefonu: 05519406909

Ek – 4: Peloid Analiz Raporu



T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı
Balneoloji Laboratuvarı
Fiziko - Kimyasal Su Analiz Raporu



11.02.2009

Laboratuvar Numarası	:	04/2009		
BAŞVURU BİLGİLERİ				
Kaynak Adı	:	Peloid analizi		
Başvuru Sahibi	:			
Gönderiliş Şekli	:			
Analiz Amacı	:	Fiziko-Kimyasal, Mikrobiyolojik ve tıbbi değerlendirme		
Analiz Tipi	:	Ön değerlendirme		
Sorumlu Laboratuvarın Adı	:	Balneoloji Laboratuvarı		
Örnek Alınma Tarihi	:	05.02.2009		
Örnek alındığı andaki suyun sıcaklığı	:	°C		
FİZİKSEL ÖZELLİKLER				
Koku	:	Koksuz		
Tat	:	Tatsız		
Renk	:	0 UNITS PtCo		
Bulanıklık	:	0 FTU TURBIDITY		
Çökelti	:	Yok (Örnek alındıktan 24 saat sonraki)		
FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLER				
pH değeri	:	8,47		
Elektriksel iletkenliği	:	4.500 µS/cm		
Yoğunluğu	:	1010 gm/cm3		
Hava sıcaklığı (ölçüm sırasında)	:	24 °C		
Salinite	:	0/00 1,5		
Karbonat	CO ₃ ²⁻	18,000 mg/L		
Karbondiyoksit	CO ₂	0 mg/L		
Sertlik	:	42,4 Fr°S		
KATYONLAR				
		mg/L	mEq/L	% mval
Sodyum	Na ⁺	977,075	42,500	82,758
Potasyum	K ⁺	13,685	0,350	0,682
Amonyum	NH ₄ ⁺	0,000	0,000	0,000
Magnezyum	Mg ²⁺	57,736	4,752	9,253
Kalsiyum	Ca ²⁺	74,549	3,727	7,258
Mangan	Mn ²⁺	0,500	0,018	0,035
Demir	Fe ²⁺	0,200	0,007	0,014
Toplam	:	1123,745	51,355	100,000
ANYONLAR				
Flourür	F ⁻	2,400	0,126	0,253
Klorür	Cl ⁻	1175,168	33,150	66,355
Bromür	Br ⁻	3,200	0,040	0,080
İyodür	I ⁻	1,100	0,009	0,017
Nitrit	NO ₂ ⁻	0,544	0,012	0,024
Nitrat	NO ₃ ⁻	28,600	0,461	0,923
Sülfat	SO ₄ ²⁻	175,000	3,646	7,298
Bikarbonat	HCO ₃ ⁻	762,500	12,500	25,021
Sülfür (Sülfid)	S ²⁻	0,000	0,000	0,000
Fosfat (Hidrofosfat)	HPO ₄ ²⁻	0,700	0,015	0,029
Toplam	:	2149,212	49,959	100,000
ÇÖZÜNMEYEN MADDELER				
Silikat asidi (Metasilikat asit))	H ₂ SiO ₃	85,124	1,090	
Borik asit (Metaborik asit)	HBO ₂	48,678	1,111	
Toplam Mineralizasyon	:	3406,758 mg/L'dir.		

Sağ. Teknr. Recai KOÇ

ONAY
11.02.2009
Prof.Dr.M.Zeki KARAGÜLLE



T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı
Balneoloji Laboratuvarı



Fiziko - Kimyasal Su Analiz Raporu

11.02.2009

Laboratuvar Numarası	: 04/2009
BAŞVURU BİLGİLERİ	
Kaynak Adı	: Peloid analizi
Başvuru Sahibi	:
Gönderiliş Şekli	:
Analiz Amacı	: Fiziko-Kimyasal, Mikrobiyolojik ve tıbbi değerlendirme
Analiz Tipi	: Ön değerlendirme
Sorumlu Laboratuvarın Adı	: Balneoloji Laboratuvarı
Örnek Alınma Tarihi	: 05.02.2009
Örnek alındığı andaki suyun sıcaklığı	: °C

ESER ELEMENTLER

		<u>mg/L</u>
Arsenik (Hidroarsenat)	HAsO_4^{2-}	: 0,610
Kadmiyum	Cd^{2+}	: 0,0035
Krom	Cr^{3+}	: 0,250
Cıva	Hg^{2+}	: 0,000
Nikel	Ni^{2+}	: 0,025
Kurşun	Pb^{2+}	: 0,025
Antimon	Sb^{5+}	: 0,000
Selenyum	Se^{2-}	: 0,000
Baryum	Ba^{2+}	: 10,000
Bakır	Cu^{2+}	: 0,400
Çinko	Zn^{2+}	: 1,200
Alüminyum	Al^{3+}	: 0,045
Molibden	Mo^{6+}	: 0,150
Gümüş	Ag^+	: 0,000

KİRLİLİK BELİRTEN ZEHİRLİ MADDELER

		<u>mg/L</u>
Siyanid	CN^-	: 0,145
Organik maddeler için harcanan oksijen miktarı	O_2	: 32,000

Not: İtalik ile yazılan parametrelere bakılmamıştır.

Sağ. Teknr. Recai KOÇ

ONAY
11.02.2009
Prof.Dr.M.Zeki KARAGÜLLE

Ek-5: Sosyodemografik Veri Formu**Ad- Soyad :****Yaş:****Kilo:****Boy:**

Eğitim: Okur-yazar değil () Okur-yazar () İlköğretim() Lise ()
Yüksek okul () Üniversite () Yüksek lisans() Doktora ()

Medeni durum: Bekar () Birlikte yaşıyor () Evli ()
Dul () Evli, ayrı yaşıyor () Boşanmış ()

Çocuk sayısı (varsa yaşları):**Meslek :****Çalışma durumu :****Madde kullanımı:** Sigara () Alkol () Diğer ()**Aylık gelir (TL):**<1000() 1000-2500 () 2500-4000 () 4000-6000 () >6000()**Evde yaşayan kişi sayısı :****Evde yaşayanlar :** Yalnız () Sadece eşle () Eş ve çocuklarla()

Anne ve baba ile () Diğer ()

Yakınmaların süresi:**Tanı konma süresi:****Ek hastalık :****Geçirilmiş ameliyat öyküsü:****Kullanılan ilaçlar:****Memleket :****Aile Öyküsü :**

Ek-6: Vizüel Analog Skala (VAS)

Hastanın global değeriendirilmesi (0-100)



Çok iyi

Çok kötü

Doktorun global değeriendirmesi (0-100)



Çok iyi

Çok kötü

Hastanın ağrısını değeriendirmesi (0-100)



Çok

Çok şiddetli

Ek-7: Revize Fibromiyalji Etki Anketi (R-FIQ)

Hasta Adı:

Tarih:

**REVİZE EDİLMİŞ FİBROMİYALJİ ETKİ ANKETİ- REVISED
FIBROMYALGIA IMPACT QUESTIONNAIRE (R-FIQ)**

1-Aşağıdaki 9 sorudan her biri için fibromiyaljinizin, son yedi gün içerisinde sorularda belirtilen aktivitelerin her birini ne kadar güçlükle yapmanızı etkilediğini gösteren kutucuğu işaretleyiniz.

1- Saçınızı tarama	Hiç güçlükle çekmeden <<□1□2□3□4□5□6□7□8□9□10>>Çok güçlükle
2- 20 dakika sürekli yürüme	Hiç güçlükle çekmeden <<□1□2□3□4□5□6□7□8□9□10>>Çok güçlükle
3- Evde yemek hazırlama	Hiç güçlükle çekmeden <<□1□2□3□4□5□6□7□8□9□10>>Çok güçlükle
4- Evde yerleri süpürme, yıkama veya temizleme	Hiç güçlükle çekmeden <<□1□2□3□4□5□6□7□8□9□10>>Çok güçlükle
5- Marketten alınan eşyalarla dolu bir çantayı veya poşeti kaldırma veya taşıma	Hiç güçlükle çekmeden <<□1□2□3□4□5□6□7□8□9□10>>Çok güçlükle
6- Bir kat merdiven çıkma	Hiç güçlükle çekmeden <<□1□2□3□4□5□6□7□8□9□10>>Çok güçlükle
7- Yatak çarşaflarını değiştirme	Hiç güçlükle çekmeden <<□1□2□3□4□5□6□7□8□9□10>>Çok güçlükle
8- 45 dakika bir sandalyede oturma	Hiç güçlükle çekmeden <<□1□2□3□4□5□6□7□8□9□10>>Çok güçlükle
9- Markete alışverişe gitme	Hiç güçlükle çekmeden <<□1□2□3□4□5□6□7□8□9□10>>Çok güçlükle

2- Aşağıdaki 2 sorunun her biri için son yedi gün içinde fibromiyaljinizin tam genel etkisini tanımlayan kutucuğu işaretleyiniz.

1- Fibromiyaljim, beni geçen hafta üstesinden gelmem gereken hedeflerimden alıkoydu.	Hiçbir zaman<<□1□2□3□4□5□6□7□8□9□10>>Her zaman
2- Fibromiyalji semptomları geçen hafta beni tamamen bunalttı.	Hiçbir zaman <<□1□2□3□4□5□6□7□8□9□10>> Her zaman

3- Aşağıdaki 10 sorunun her biri için son yedi gün içinde fibromiyalji semptomlarınızın şiddetini, yoğunluğunuzu en iyi belirten kutucuğu işaretleyiniz.

1- Lütfen ağrınızın şiddetini oranlayınız.	Ağrı yok<<□1□2□3□4□5□6□7□8□9□10>>Dayanılmaz ağrı var
2- Lütfen enerji seviyenizi oranlayınız.	Enerjim çok<<□1□2□3□4□5□6□7□8□9□10>>Hiç enerjim yok
3- Lütfen tutukluğunuzun seviyesini oranlayınız.	Tutukluk yok<<□1□2□3□4□5□6□7□8□9□10>>Çok şiddetli tutukluk
4- Lütfen uyku kalitenizi oranlayınız. Uykudan kalkınca	Dinlenmiş<<□1□2□3□4□5□6□7□8□9□10>>Çok yorgun
5- Lütfen depresyonunuzun seviyesini oranlayınız.	Hiç depresyon yok <<□1□2□3□4□5□6□7□8□9□10>> Depresyon çok aşırı
6- Lütfen hafıza problemlerinizin seviyesini oranlayınız.	İyi hafıza<<□1□2□3□4□5□6□7□8□9□10>>Çok kötü hafıza
7- Lütfen anksiyetenizin seviyesini oranlayınız.	Anksiyöz değil<<□1□2□3□4□5□6□7□8□9□10>>Çok aşırı anksiyöz
8- Dokunmaya karşı acı-ağrı hassasiyetinizin seviyesini oranlayınız.	Hassasiyet yok<<□1□2□3□4□5□6□7□8□9□10>>Çok hassas
9- Ruhsal denge problemlerinizin seviyesini oranlayınız.	Dengesizlik yok<<□1□2□3□4□5□6□7□8□9□10>>Aşırı derecede dengesizlik var
10- Lütfen yüksek seslere, parlak ışıklara, kokulara ve soğuğa hassasiyetinizin seviyesini oranlayınız.	Hassasiyet yok <<□1□2□3□4□5□6□7□8□9□10>>Aşırı derecede hassas

Ek-8: Beck Depresyon Ölçeği

DİKKAT ! Aşağıda gruplar halinde bazı cümleler yazılmıştır. Her gruptaki cümleleri dikkatle okuyunuz. **BUGÜN DAHİL GEÇEN HAFTA İÇİNDE** kendinizi nasıl hissettiğinizi en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Seçtiğiniz cümlelerin yanındaki numarayı daire içine atınız. Bir grupta, durumunuzu tanımlayan birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz.

Seçiminizi yapmadan her gruptaki cümlelerin hepsini dikkatle okuyunuz.

A. 0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.

1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.

B. 0. Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.

1. Gelecek hakkında karamsarım.
2. Gelecekte beklediğim hiç bir şey yok.
3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiç bir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

C. 0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.

1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi geliyor.
2. Geçmişime baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
3. Kendimi tümüyle başarısız bir kişi olarak görüyorum.

D. 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.

1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
2. Artık hiç bir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
3. Her şeyden sıkılıyorum.

E. 0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.

1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

F. 0. Kendimden memnunum.

1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
2. Kendime çok kızıyorum.
3. Kendimden nefret ediyorum.

G. 0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.

1. Zayıf yanlarım ya da hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
2. Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum.
3. Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum.

H. 0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.

1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor fakat yapamıyorum.
2. Kendimi öldürmek isterdim.
3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.

I. 0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.

1. Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
2. Çoğu zaman ağlıyorum.
3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

J. 0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.

1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor yada sinirleniyorum.
2. Şimdi hep sinirliyim.
3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor

- K.** 0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.
1. Başkaları ile eskisinden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
 2. Başkaları ile konuşma, görüşme isteğimi kaybettim.
 3. Hiç kimseyle konuşmak, görüşmek istemiyorum.

- L.** 0. Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum.
1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
 2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
 3. Artık hiç karar veremiyorum.

- M.** 0. Aynada kendime baktığımda bir değişiklik görmüyorum.
1. Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
 2. Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum.
 3. Kendimi çok çirkin buluyorum.

- N.** 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermek gerekiyor.
 2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
 3. Hiçbir şey yapamıyorum.

- O.** 0. Her zaman ki gibi iyi uyuyabiliyorum.
1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
 2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
 3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.

- P.** 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
 2. Yaptığım hemen her şey beni yoruyor.
 3. Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

- R.** 0. İştahım her zaman ki gibi.
1. İştahım eskisi kadar iyi değil.
 2. İştahım çok azaldı.
 3. Artık hiç iştahım yok.

- S.** 0. Son zamanlarda kilo vermedim.
1. İki kilodan fazla kilo verdim.

2. Dört kilodan fazla kilo verdim.

3. Altı kilodan fazla kilo verdim.

() Daha az yiyerek kilo vermeye çalışıyorum.

() Daha az yiyerek kilo vermeye çalışmıyorum.

T. 0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.

1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor.

2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.

3. Sağlığım hakkında o kadar endişeleniyorum ki başka hiçbir şey düşünmüyorum.

U. 0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme farketmedim.

1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.

2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.

3. Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.

V. 0. Bana cezalandırılmışım gibi gelmiyor.

1. Cezalandırılabilceğimi seziyorum.

2. Cezalandırılmayı bekliyorum.

3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.

Ek-9: KISA FORM- 36 (SHORT FORM- 36) YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ**KISA FORM- 36 (SHORT FORM- 36) YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ****Hasta Adı:****Tarih:**

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınızdaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla. Herhangi bir sorunun yanıtı hakkında emin değilseniz bile size en uygun yanıtı verin.

1-Genel sağlık durumunuz hakkında aşağıdaki tanımlardan hangisi doğrudur? Lütfen tek bir yanıt veriniz.

Mükemmel ☐	Çok iyi ☐	İyi ☐	Orta (fena değil) ☐	Kötü ☐
-----------------------------------	----------------------------------	------------------------------	--	-------------------------------

2-Bir yıl öncesi ile karşılaştırıldığınızda genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

	Çok daha iyi	Biraz iyi	Hemen hemen aynı	Biraz daha kötü	Çok daha kötü
Bir yıl öncesinden	☐	☐	☐	☐	☐

3-Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle(aktivitelerle) ilgilidir.Sağlığınızdaki bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa ne kadar?

	Evet, Çok	Evet, Biraz	Hayır, Hiç Değil
Zorlu aktiviteler; örneğin koşmak,ağır eşyaları kaldırmak, zor sporlara katılmak vb.	☐	☐	☐
Orta derecede aktiviteler;örneğin bir masayı kaldırma, elektrikli süpürgeyi itme,hafif sporlara katılma vb.	☐	☐	☐
Ağır kaldırma ve yük taşıma	☐	☐	☐
Çok sayıda merdiven basamağını çıkma	☐	☐	☐
Tek bir merdiven basamağını çıkma	☐	☐	☐
Öne eğilme,çömelme veya diz çökme	☐	☐	☐
İki kilometreden çok yürüme	☐	☐	☐
Bir kilometre yürüme	☐	☐	☐
Birkaç yüz metre yürümek	☐	☐	☐
100 metre yürüme	☐	☐	☐
Kendi başına banyo yapma ve giyinme	☐	☐	☐

4- Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

	Evet	Hayır
Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	☐	☐
Arzu ettiğinizden daha az şey yaptınız mı?	☐	☐
Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidine kısıtlama yaptınız mı?	☐	☐

11-Aşağıdaki cümlelerin sizin içi ne kadar doğru veya yanlış olduğunu belirtiniz

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Emin Değilim	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle Yanlış
Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum	☐	☐	☐	☐	☐
Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım	☐	☐	☐	☐	☐
Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum	☐	☐	☐	☐	☐
Sağlığım mükemmel	☐	☐	☐	☐	☐

VIII. ÖZGEÇMİŞ

EBRU ATMACA
| ebru.atmaca@istanbul.edu.tr | 05054980656

KİŞİSEL BİLGİLER

Doğum Yeri : Denizli
Doğum Tarihi : 01.01.1986
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
TC Kimlik No:36967208326
Sicil No: DR146563

İŞ DENEYİMLERİ

TIPTA UZMANLIK ÖĞRENCİSİ İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP
FAKÜLTESİ TIBBİ EKOLOJİ VE HİDROKLİMATOLOJİ AD.
02.02.2016-2019

TIPTA UZMANLIK ÖĞRENCİSİ T.C. SBÜ OKMEYDANI EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ RADYASYON ONKOLOJİSİ AD.
2015-2016

PRATİSYEN HEKİM İSTANBUL ANADOLU İL AMBULANS SERVİSİ KOMUTA
KONTROL MERKEZİ
2014-2015

PRATİSYEN HEKİM SİNOP SARAYDÜZÜ TOPLUM SAĞLIĞI MERKEZİ
2011-2013

PRATİSYEN HEKİM T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI DURAĞAN ŞEHİT HAKAN
TANRIKULU DEVLET HASTANESİ
03.2012-09.2012

EĞİTİM

LİSANS, YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
2011

LİSE, AYDIN ADNAN MENDERES ANADOLU LİSESİ
2004

DİĞER SINAVLAR

2017-ALES İLKBAHAR DÖNEMİ, SAYISAL:71.51 | EŞİT AĞIRLIK:72.29 |
SÖZEL:66.32

YABANCI DİLLER

İNGİLİZCE, 2011 ÜDS-İLKBAHAR DÖNEMİ PUANI:81.25
2016-YDS İLKBAHAR DÖNEMİ PUANI:68.75