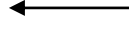


DR. FULYA DEMİRCİOĞLU

İ.Ü. İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ EKOLOJİ VE HİDROKLİMATOLOJİ
ANABİLİM DALI

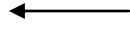
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2012



Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapı
lan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak.
Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA PELOİDOTERAPİ
UYGULAMASININ AĞRI, EKLEM FONKSİYONLARI VE
YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ
RANDOMİZE KONTROLLÜ BİR ÇALIŞMA.**

DR. FULYA DEMİRCİOĞLU

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MİNE KARAGÜLLE**

**TIBBİ EKOLOJİ VE HİDROKLİMATOLOJİ
ANABİLİM DALI**

İSTANBUL-2012

TEZ ONAYI

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)

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 çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Fulya Demircioğlu

(İmza)

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimim süresince, her zaman yanımda olan ve danıştığım her konuda, hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım *Doç. Dr. Mine Karagülle'ye*,

Uzmanlık eğitimimde; bilgi, deneyim ve tecrübeleriyle akademik anlamda bana ışık tutan Anabilim Dalı Başkanımız *Prof. Dr. M. Zeki Karagülle'ye* ve gerek eğitim gerekse özel hayatımda karşılaştığım her zorlukta yanımda olan değerli hocalarım *Prof. Dr. Nergis Erdoğan, Prof. Dr Hatice Gürdal, Prof. Dr. Arif Dönmez'e*,

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Genel Dahilye, Romatoloji ve Dermatoloji rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli anabilim dalı başkanları ve diğer öğretim üyelerine,

Çalışmamın istatistiksel değerlendirmesini yapan *Prof. Dr. Halim İşsever'e*,

Tezimin değerlendirmeleri aşamasında bana yardımcı olan asistan arkadaşım *Dr. Serap Seringeç Karabulut'a* ve katkılarından dolayı diğer asistan arkadaşlarıma,

Destekleri için *Müh. Serdar Bahadır'a*, tezimin uygulamaları sırasında yardımcı olan klinik hemşireleri *Güngör Yazar ve Bedia Güzel'e*, hastalara ulaşma aşamasında yardım eden kayıt memuru *Şevket Kurt* ve diğer personel ekibine,

Tüm hayatları boyunca sayısız fedakarlıklarla, her zaman beni koruyup, kollayarak yanımda oldukları, beni bu günlere getirdikleri için ve tabi ki karşılıksız sevgileri için *anneme, babama* ve canım kardeşim *Evren'e*

Tezimin her aşamasında, hem manevi olarak, hem de üstün akademik bilgileriyle aradığım her anda yanımda olan, tanıdığım günden bugüne kadar, hayatımda karşılaştığım her türlü zorlukta omzumu dayadığım, bana ne kadar şanslı olduğumu hissettiren varlığıyla, en olumsuz günlerimde dahi, bir yolunu bulup yüzümü güldüren, sevgili arkadaşım, kardeşim *Dr. Begüm Berköz'e*,

Tanımadığım zamanlarda bile sevgisini içimde hissettiğim, bana yaşamın ne kadar güzel olduğunu gösteren, tüm boyutlarda var olan tüm benliğimin eşi *Dr. Çağrı Güneri'ye*,

En içten sevgi ve saygılarımla teşekkürlerimi sunarım....

Dr. Fulya Demircioğlu

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN	İİİ
TEŞEKKÜR	İİV
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
GRAFİKLER LİSTESİ.....	XI
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	Xİİİ
ÖZET.....	XVİVİ
ABSTRACT	XVİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ROMATOİD ARTRİT.....	3
2.1.1. TANIM	
2.1.2. ETYOLOJİ	
2.1.3. PATOGENEZ	
2.1.4. KLİNİK ÖZELLİKLER	
2.1.5. LABORATUVAR TESTLERİ	
2.1.6. RADYOLOJİK BULGULAR	
2.1.7. TANI KRİTERLERİ	
2.1.8. AYIRICI TANI	
2.1.9. TEDAVİ	
2.2. BALNEOTERAPİ VE KAPLICA TEDAVİSİ.....	19
2.2.1. BALNEOLOJİK KAYNAKLAR	
2.2.1.1. BALNEOLOJİK SULAR.	
2.2.1.2. TERMAL ÇAMURLAR (PELOİDLER).	
2.2.1.3. PELOİDOTERAPİ YÖNTEMLERİ	
2.2.1.4. PELOİDLERİN ETKİ MEKANİZMASI	
2.2.1.5. PELOİDOTERAPİ ENDİKASYONLARI	
2.2.1.6. PELOİDOTERAPİ KONTRENDİKASYONLARI	
2.2.2. RA'DE PELOİDOTERAPİ VE PELOİDOTERAPİ + BALNEOTERAPİ	
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.	
3.1.2. ÇALIŞMA DIŞI BIRAKILMA KRİTERLERİ	
3.1.3. KULLANILAN PELOİDİN ANALİZİ	
3.1.4. HASTALARA VERİLEN FORMLAR	
3.1.5. HASTA DEĞERLENDİRME PARAMETRELERİ	
3.1.6. KÖRLEME	
3.1.7. İSTATİSTİK	
4. BULGULAR.....	47
4.1. ÇALIŞMA ALGORİTMASI	
4.2. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ	
4.3. DEĞERLENDİRME PARAMETRELERİNİN SONUÇLARI	
4.3.1. AĞRI VAS (0-100 mm) DEĞERLENDİRME SONUÇLARI	
4.3.2. HASTANIN GLOBAL DEĞERLENDİRMESİ VAS (0-100 mm) SONUÇLARI	

4.3.3. DOKTORUN GLOBAL DEĞERLENDİRMESİ VAS (0-100 mm) SONUÇLARI	
4.3.4. HAQ DEĞERLENDİRMESİ SONUÇLARI	
4.3.5. DAS 28 DEĞERLENDİRMESİ SONUÇLARI	
4.3.6. ESR (mm/sa) DEĞERLERİ SONUÇLARI	
4.3.7. CRP (mg/L) DEĞERLERİNİN SONUÇLARI	
5.TARTIŞMA.....	74
6.KAYNAKLAR.....	91

TABLolar LİSTESİ

Tablo1: 2010 (ACR)/(EULAR) RA klasifikasyon kriterleri

Tablo 2: Balneolojide kullanılan termal ve mineralli suların sınıflandırılması

Tablo 3: Balneoterapide özellikle içme kürlerinde kullanılan mineralli suların eşik değerleri

Tablo 4: Peloidlerin sınıflandırılması

Tablo 5: En sık kullanılan peloid uygulamaları

Tablo 6: Sistemlere göre peloidoterapi endikasyonları

Tablo 7: Peloid fiziko-kimyasal analiz raporu

Tablo 8: Vizüel analog skala

Tablo 9: Health Assessment Questionnaire

Tablo 10: Hastalık aktivite indeksi (DAS 28) formu

Tablo 11: Grupların cinsiyet dağılımları

Tablo 12: Hastaların eğitim durumlarının dağılımı

Tablo 13: Hastaların yaş durumları

Tablo 14: Grupların hastalık süreleri dağılımı

Tablo 15: Grupların RF durumu

Tablo 16: Gruplar arasında metotreksat kullanımı dağılımı

Tablo 17: Gruplar arasında sulfasalazin kullanımı dağılımı

Tablo 18: Gruplar arasında hidroksiklorokin kullanımı dağılımı

Tablo 19: Gruplar arasında NSAİİ kullanımı dağılımı

Tablo 20: Gruplar arasında kortikosteroid kullanımı dağılımı

Tablo 21: Gruplar arası leflunamid kullanımı dağılımı

Tablo 22: Başlangıç değerlendirme parametreleri skorlarının gruplar arası karşılaştırmaların sonuçları

Tablo 23: Hasta değerlendirme ölçümlerinin ortalama ve standart sapma (SS) sonuçları

Tablo 24: Ağrı VAS (0-100 mm) değerlendirmesinin ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin grup içi karşılaştırılması

Tablo 25: Ağrı VAS (0-100 mm) değerlendirmesinin ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin gruplar arasındaki karşılaştırılması

Tablo 26: Hastanın global değerlendirmesi VAS (0-100 mm) skorlarının ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin grup içi karşılaştırılması

Tablo 27: Hastanın global değerlendirmesi VAS (0-100 mm) skorlarının ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin gruplar arasındaki karşılaştırılması

Tablo 28: Doktorun global değerlendirmesi VAS (0-100 mm) skorlarının ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin grup içi karşılaştırılması

Tablo 29: Doktorun global değerlendirmesi VAS (0-100 mm) skorlarının ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin gruplar arasındaki karşılaştırılması

Tablo 30: HAQ değerlendirmesinin ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin grup içi karşılaştırılması

Tablo 31: HAQ değerlendirmesinin ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin gruplar arasındaki karşılaştırılması

Tablo 32: DAS28 değerlendirmesinin ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin grup içi karşılaştırılması

Tablo 33: DAS28 değerlendirmesinin ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin gruplar arasındaki karşılaştırılması

Tablo 34: ESR değerlerinin (mm/sa) ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin grup içi karşılaştırılması

Tablo 35: ESR değerlerinin (mm/sa) ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin gruplar arasındaki karşılaştırılması

Tablo 36: CRP değerlerinin (mg/L) ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin grup içi karşılaştırılması

Tablo 37: CRP değerlerinin (mg/L) ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin gruplar arasındaki karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Çalışma algoritması

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Tedavi ve kontrol gruplarında hastaların Ağrı VAS (0-100 mm) değerlendirmeleri ortalamalarının zamana bağlı değişimi

Grafik 2: Tedavi ve kontrol gruplarında hastaların Ağrı VAS (0-100 mm) değerlendirmeleri ortalamalarının zamana bağlı değişimi

Grafik 3: Tedavi ve kontrol gruplarında hastaların; hastanın global değerlendirmeleri VAS (0-100 mm) ortalamalarının zamana bağlı değişimi

Grafik 4: Tedavi ve kontrol gruplarında hastaların; hastanın global değerlendirmeleri VAS (0-100 mm) ortalamalarının zamana bağlı değişimi

Grafik 5: Tedavi ve kontrol gruplarında hastaların, doktorun global değerlendirmeleri VAS (0-100 mm) ortalamalarının zamana bağlı değişimi

Grafik 6: Tedavi ve kontrol gruplarında hastaların, doktorun global değerlendirmeleri VAS (0-100 mm) ortalamalarının zamana bağlı değişimi

Grafik 7: Tedavi ve kontrol gruplarında hastaların, HAQ değerlendirmeleri ortalamalarının zamana bağlı değişimi

Grafik 8: Tedavi ve kontrol gruplarında hastaların, HAQ değerlendirmeleri ortalamalarının zamana bağlı değişimi

Grafik 9: Tedavi ve kontrol gruplarında hastaların, DAS 28 değerlendirmeleri ortalamalarının zamana bağlı değişimi

Grafik 10: Tedavi ve kontrol gruplarında hastaların, DAS 28 değerlendirmeleri ortalamalarının zamana bağlı değişimi

Grafik 11: Tedavi ve kontrol gruplarında hastaların, ESR ortalamalarının (mm/sa), zamana bağlı değişimi

Grafik 12: Tedavi ve kontrol gruplarında hastaların, ESR ortalamalarının (mm/sa), zamana bağlı değişimi

Grafik 13: Tedavi ve kontrol gruplarında hastaların, CRP (mg/L), ortalamalarının zamana bağlı değişimi

Grafik 14: Tedavi ve kontrol gruplarında hastaların, CRP (mg/L), ortalamalarının zamana bağılı değişimi

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

RA: Romatoid artrit

EBV: Epstein Barr Virüs

MHC 2: Sınıf 2 major histokompatibilite

HLA: Human lökosit antijeni

IL-I: İnterlökin

TNF: Tümör nekrozis faktör

PDGF: Platelet kaynaklı büyüme hormonu

FGF: Fibroblast kaynaklı büyüme hormonu

IFN- γ : Interferon gama

GM-CSF: Granülosit makrofaj-koloni stimülan faktör

C3a: Kompleman 3a

C5a: Kompleman 5a

IgG: İmmunglobulin G

MKF: Metakarpofalangeal

PIF: Proksimal interfalangeal

DIF: Distal interfalangeal

MTF: Metatarsofalangeal

MTX: Metotreksat

NSAİİ: Non-steroidal anti inflamatuvar ilaç

RF: Romatoid faktör

Anti-CCP: Anti-siklik sitruline peptit antikoru

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

CRP: C reaktif protein

OA: Osteoartrit (OA)

FMS: Fibromyalji sendromu

LT: Lökotrien

PG: Prostaglandin

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

ACR: American Collage of Rheumatology (Amerikan romatizma topluluğu)

EULAR: European League Against Rheumatism (Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği)

PsA: Psöriatik artrit

KMK: Karpometakarpal

PMR: Polimyaljia romatika

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

SLE: Sistemik lupus eritematozus

DMARD's: Hastalığı modifiye edici anti romatizmal ilaçlar

COX-2: Siklooksijenaz 2

GI: Gastrointestinal

CTLA4: Sitotoksik T lenfosit antijen-4

ANP: Atrial natriüretik peptid

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

PRA: Plazma renin aktivitesi (PRA)

AQP2: Aquaporin-2

PO2: Parsiyel oksijen basıncı

PCO2: Parsiyel karbondioksit basıncı

HSP: Isı şoku proteini

GSH: Glutasyon peroksidaz

Mn-SOD: Mangan- süperoksit dismutaz

CO₂: Karbondioksit

Rn: Radon

H₂S: Hidrojen sülfür

MMP: Matriks metalloproteinaz

LTB₄: Lökotrien B₄

POMC: Pro-opiomelanokortin

VAS: Vizüel analog skala (VAS)

WOMAC: Western Ontario and Mc Master Universities Osteoarthritis Index

MCII: Minimal klinik anlamlılık İndeksi

MPO: Myeloperoksidaz

NO: Nitrik oksit

AIMS: Artrit etki ölçüm skalası (Arthritic Impact Measurement Scale)

HAQ: Health Assessment Questionnaire

DAS 28: Disease Activity Score

SS: Standart sapma

AS: Ankilozan spondilit

QOL-RA: Quality of Life Rheumatoid Arthritis

SF36: Study short form 36-item questionnaire

ÖZET

Demircioğlu Fulya. Romatoid Artritli hastalarda peloidoterapi uygulamasının ağrı, eklem fonksiyonları ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri; randomize kontrollü bir çalışma. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji Ve Hidroklimatoloji ABD. Uzmanlık tezi. İstanbul. 2012

AMAÇ

Bu çalışmada; 2 hafta süreyle eklemlere peloid uygulamasının, romatoid artritli (RA) hastalarda ağrı, eklem fonksiyonları ve yaşam kalitesi üzerine kısa ve orta dönem (3 aya kadar) etkileri araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı polikliniğinde izlenen ve 2010 ACR/EULAR klasifikasyon kriterlerine göre RA tanısı almış 56 hasta dahil edildi. Birimimizde rutin medikal tedavileri ile tedavi gören hastalar iki gruba randomize edildiler. Gruplardan birine (n: 29); 2 hafta süreyle peloidoterapi verilirken diğer gruba (n:27) peloidoterapi verilmeden ayaktan izlem yapıldı. Tedavi grubundaki hastaların tutulan eklemlerine; 10 gün, günde 20 dakika olmak üzere, 40-42 °C sıcaklıkta peloid paket uygulaması yapıldı. Değerlendirici hekim; gruplardan habersizdi. Hastalar, tedavi öncesi, sonrası, tedavi sonrası 1. ayda ve tedavi sonrası 3. ayda; Ağrı (VAS), Hastanın Global Değerlendirmesi (VAS), Hekimin Global Değerlendirmesi (VAS), Health Assessment Questionnaire (HAQ), Disease Activity Score (DAS 28) değerlendirme ölçütleri ile değerlendirildiler. Aynı ölçüm zamanlarında ESR, CRP, hemogram parametrelerine bakıldı.

BULGULAR

Tedavi grubunda; 1. ayda, ağrıda istatistiksel anlamlı azalma olduğu gösterildi. Hastanın global değerlendirmesinde; tedavi bitiminde ve tedavi sonrası 3. ayda, anlamlı iyileşmeler belirlendi. Doktorun global değerlendirmesinde; her ölçümde anlamlı düzelme olduğu saptandı. HAQ değerlendirmesinde; tedavi sonunda ve 1. ayda anlamlı iyileşmeler görüldü ($p<0,05$). Kontrol grubunda ise hastanın global değerlendirmesinde; 2. ölçümde istatistiksel anlamlı iyileşme tespit edildi. Doktorun global değerlendirmesinde de 2. haftada anlamlı iyileşme bulundu.

Gruplar arası karşılaştırmada; 3. ayda ağrı skorlarında; tedavi grubunda, kontrol grubuna kıyasla, istatistiksel anlamlı olarak belirgin iyileşmeler görüldü. Doktorun global değerlendirmesinde 3. ayda tedavi grubundaki üstünlük anlamlı bulundu. HAQ değerlendirmesinde ise tedavi bitiminde ve 1. ayda tedavi grubunda anlamlı iyileşme olduğu tespit edildi.

SONUÇ

Sonuç olarak; RA'li hastalarda peloidoterapinin; ağrı ve yaşam kalitesi üzerinde 3 aya kadar; medikal tedavilerine ek olarak kullanılabilecek etkili bir yöntem olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: Peloidoterapi, Romatoid artrit, Balneoterapi, Ağrı, Yaşam kalitesi

ABSTRACT

Demircioğlu Fulya. Short and middle term effects of peloidotherapy on pain, function and quality of life Assessments in patients with rheumatoid arthritis; a randomized controlled study. İstanbul University İstanbul Medical Faculty. Medical Ecology and Hydroclimatology Department. İstanbul. 2012

AIM

The aim of this study was to evaluate short and middle term (up to 3 month) effects of peloidotherapy on pain, function and quality of life assessments in patients with rheumatoid arthritis

MATERIAL AND METHODS

56 patients who were diagnosed as RA according to 2010 ACR/ EULAR classification criteria were enrolled in this study. Patients were randomized into two groups as treatment (peloidotherapy, n:29) and control (n:27). Peloidotherapy group was treated with daily mud pack therapy that was heated to 41-42°C on their painful and active joints. Both of the groups continued to take their own medical treatment which was been used before the study. The investigator didn't know the groups of the patients. The assessments were done before the treatment (time 1), after the treatment (time 2) and 1 (time 3) and 3 month (time 4) later after completion of the study. For every time period; patient's pain assessment (VAS), patient's global assessment (VAS), doctor's global assessment (VAS), Health assessment Questionnaire (HAQ), Disease Activity Score (DAS 28) were assessed by the same investigator and CRP, ESR were measured.

RESULTS

We found statistically significant decrease in pain VAS scores at the 3th assessment for peloidotherapy group. When compared with the baseline scores for treatment group; there was statistically significant improvement in patients global assessment scores at time 2, 3 and 4. Also we observed statistically significant improvements at doctor's global assessment for each evaluation. Significant improvement in the scores of HAQ was seen at the end of therapy and 1 month later. In the control group; a significant improvement was reported on patient's global assessment and doctor's global assessment at time 2. Interestingly; if we compare with the baseline scores, there is no statistically significant differences on ESR for the treatment group but for the control group a statistically significant increase was found on ESR at the time 2 and 3. In between group comparisons; pain evaluation (VAS) and doctor's global assessment scores were found statistically better on the treatment group at time 3. After 1 month; between group differences on HAQ scores were reported as superior for the treatment group.

CONCLUSION

As a conclusion; using peloidotherapy as an adjuvant therapy for RA; is an effective treatment modality to relieve pain and improve quality of life in short and middle term (up to 3 months).

Key words: Peloidotherapy, Rheumatoid arthritis, Balneotherapy, Pain, Quality of life

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA); etyolojisi belli olmayan, sistemik bulgular gösteren, özellikle de kronik olarak eklemleri tutan ve deformitelerle seyreden bir hastalıktır. Eklem sinovyasında inflamasyona neden olarak primer sinovite yol açan bir hastalıktır. Hastalık zamanla sinovya da pannüs formasyonu oluşturmak suretiyle; kıkırdak, kemik doku ve komşu diğer dokularda yıkıma ve sonuçta da eklem deformasyonlarına yol açar (1). RA’de normalde enfeksiyonlara karşı savaşan immun sistem hücreleri eklem saldırır. Bu da eklemlerde şişlik, kısıtlılık ve ağrıya yol açar. Genellikle; öncelikle ellerin ve ayakların küçük eklemleri etkilenir (2).

RA genel popülasyonun % 0.5 ile %1’ini etkileyerek tüm dünyada en sık görülen inflamatuvar artrit (3). Önemli derecede morbidite ve mortalite artışına neden olan kronik inflamatuvar bir artrit (4). Günümüzde RA için tam kür söz konusu değildir, bu nedenle tedavideki amaç ağrı ve kısıtlılığı azaltmak ve hareket yeteneğini düzeltmek olmalıdır (2).

Balneoterapi, termal ve/veya mineralli suların, peloidlerin ve gazların, yöntem ve dozları belirlenmiş, banyo, paket, içme ve inhalasyon uygulamaları şeklinde, düzenli aralıklarla seri halde tekrarlanarak kullanılmasıyla, belirli zaman aralığında ve kür tarzında gerçekleştirilen bir uyarı-adaptasyon tedavisidir (5). Son yıllarda mineralli suların çeşitli hastalıklardaki kullanımı; tüm dünya genelinde tekrar değerlendirilmektedir (6). Spa tedavisi artrit için birçok Avrupa ülkesinde, İsrail’de oldukça popüler bir tedavi yöntemidir. Spa tedavisi; Batı Avrupa ülkelerinde ve Türkiye’de termal banyoların ya da deniz banyolarının mevcut olduğu merkezlerde sıklıkla uygulanmaktadır. (2).

Peloidoterapi; peloidlerin banyo, paket, tampon, yoğurma ve maske şeklinde uygulanmalarıdır (5) (7). Çeşitli romatolojik hastalığı olan hastalarda, antik çağlardan günümüze kadar, Avrupa ve doğu ülkelerinde çamur tedavisi kullanıldığı bilinmektedir. Yakın zamanlarda; bilimsel kanıt metodolojik kalitenin azlığı, uygun istatistiksel analizlerin yokluğuna bağlı olarak yetersiz gibi gözüküyor olsa da, çamur tedavisinin RA ve Ankilozan spondilit (AS) üzerindeki muhtemel olumlu etkilerini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (8). Bazı Avrupa ülkelerinde çamur-paketi tedavileri

romatolojik hastalıkların non-akut fazında kullanıldığı gibi ayrıca ilaç tedavisinin yanında ko-adjuvan tedavi olarak da yaygın olarak kullanılmaktadır (9).

RA tedavisinde kullanılan ilaçlar hastalığın başlangıcını ve hastalık lezyonları üzerindeki progresyonunu kontrol altına almayı sağlamasıyla birlikte hastalığı tamamen durduramamaktadır. Bu nedenle fiziksel yaklaşım medikal ve cerrahi tedavi yanında etkili gözükmemektedir. Bu yaklaşımdaki ana amaç; ağrıyı azaltmak, eklem hasarını önlemek, günlük hayattaki fonksiyon kaybını önlemek ve yaşam kalitesini optimize etmek olmalıdır (10)

RA tedavisinde balneoterapinin etkileri ile ilgili çalışmalar olmasına rağmen sadece peloidoterapinin etkilerini gösteren yeterli düzeyde klinik çalışma mevcut değildir. Bu çalışmadaki amacımız; 2 hafta süreyle haftada 5 kez kil niteliğindeki peloid uygulamasının, RA'li hastaların ağrı, eklem fonksiyonları ve yaşam kalitesi üzerine kısa ve 3 aya kadar olan orta dönem etkilerini, randomize kontrollü bir çalışma dizaynı ile araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ROMATOİD ARTRİT

2.1.1. TANIM

RA; nedeni bilinmeyen, sinoviyal hücre proliferasyon ve inflamasyonunun eklemden destrüksiyon yapması ile karakterize kronik, otoimmün, multisistemik, inflamatuvar bir hastalıktır (11). İnflamatuvar artritler arasında dünyada ortalama %1 ile en sık görülenidir (12). En belirgin özelliği, periferik eklemleri simetrik şekilde tutan inflamatuvar sinovit olmasıdır (4). Sinovyal inflamasyon kıkırdak harabiyeti, kemik erozyonu ve eklem bütünlüğünde bozulmaya yol açabilir. Eklemlerde hareket kabiliyeti kısıtlanır ve sakatlıklar meydana gelebilir. Sonuçta hastaların yaşam kalitesi azalır (13) (14).

2.1.2. ETYOLOJİ

RA, genetik yatkınlığı olan bir kişinin tetikleyici çevresel faktörler ile karşılaşması sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir (15). Sigara içmek bugün için seropozitif RA gelişimi için suçlanan en önemli çevresel risk faktörüdür. Rubella, parvovirüs 19, EBV (Epstein Barr Virüs) gibi çeşitli enfeksiyon ajanları da suçlanmış ancak kesin bir ilişki gösterilememiştir. Hastalığın kadınlarda daha fazla olması patogeneze hormonların da yer aldığına işaret etmektedir (16).

2.1.2.1. ENFEKSİYON

Birçok teorik ve deneysel parametreler otoimmün hastalıklarda enfeksiyonların tetikleyici rolünü desteklemektedir. Fakat henüz RA'de sinoviti herhangi bir patojenin başlattığı kanıtlanmamıştır (17). Yeni başlayan hastalığı olan vakalarda, hastalığın başlangıcından önce enfeksiyon oranlarında herhangi bir artış saptanmamıştır (18). Bunlara karşın; çeşitli hayvan çalışmalarında gösterilen, spesifik ajanların sinoviyumdan izolasyonu ve enfeksiyöz ajanların antijenik komponentleri ile sinoviyum ve kıkırdak arasındaki benzerlik RA etyolojisinde enfeksiyöz ajanların rolü olabileceğini düşündürmektedir (19).

2.1.2.2. GENETİK FAKTÖRLER

Genetik zeminin RA'ye yatkın olma ve RA şiddeti üzerinde kritik rol oynadığı iyi bilinmektedir. Dikkatli çalışmalarda monozigotik ikizlerde %15 konkordans gözlenmiştir ki bu oran dizigotik ikizlerden 4 kat fazladır ve genetik faktörlerin rolünü desteklemektedir (20).

Hastalığın genetik geçiş mekanizması karmaşıktır ve muhtemelen birçok geni içermektedir. En çok etkili olan genler sınıf 2 Major Histokompatibilite (MHC) loküsü üzerinde bulunmaktadır. RA ile HLA-DR4 (Human leukocyte antigen) arasındaki ilişki, bu bölgede tanımlanmış en güçlü ilişkidir (21). HLA-DR4'ün RA'ye katkısının hastalığa yatkınlıktan çok, hastalığın kronikleşmesi ve erozyon gelişimi üzerine etkili olduğu iddia edilmiştir (3) (22).

2.1.2.3. CİNSİYET VE HORMONLAR

RA; kadınlarda baskın olan pek çok kronik inflamatuvar hastalıklardan biridir. Kadınlarda yaklaşık 3 kat daha fazla görülmektedir. Cinsiyet farkının temeli bilinmemekte, fakat bağışıklık işlevleri üzerine hormonal etki ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (3).

Genellikle RA'li hamile hastaların %75'inden fazlası iyileşme ve remisyon gösterir. Ancak hamilelik sonrası olguların %80-90'ında olay tekrar alevlenmektedir (3) (23) (24). Erken yaşta gebelik ve oral kontraseptiflerin kullanımının hastalığın ortaya çıkışını geciktirdiği veya hastalığın şiddetini azalttığı düşünülmektedir (25).

Seks hormonları immün mekanizmalar üzerinde önemli roller oynamaktadır. Genelde östrojenin immün sistem üzerine (özellikle T lenfositlerine) aktive edici, androjenlerin ise baskılayıcı rol oynadıkları gösterilmiştir (26).

RA'li hastalarda hipotalamus-hipofiz-adrenal aks fonksiyonu, prolaktin sekresyonu ve seks hormon salınımında anormallikler saptanmıştır. (27).

2.1.3. PATOGENEZ

RA sinovite yol açan bir hastalıktır. Normal sinovya iki kısımdan oluşur. Bunlar eklem aralığına bakan 1-2 hücreden oluşan bazal membransız, ince intimal tabaka ve az sayıda hücre ve daha çok damarsal yapılar içeren subintimal tabakadır. İntimal tabakadaki sinovyal hücreler makrofajlara özgü davranışlara sahiptirler ve T

hücrelerinin mediatörleri olarak görev yaparlar. Normal sinovya romatoid sinoviyaya döndüğünde bu hücreler allojenik T hücre aktivasyonunda son derece etkili olurlar (28).

Romatoid sinovyumda ilk olarak sinovyal mikrodolaşımda tıkanma, hücre şişmesi ve hücreler arası mesafede artış görülür. Önce T hücrelerinin ağırlıkta olduğu bir hücre artışı olur. Sonraları makrofaj ve dendritik hücre akımı ve bunların salgıladığı sitokinlerde artış olur. Neticede inflamasyon artar, sinovyum hipertrofik bir hale gelir ve yavaş yavaş kıkırdağı aşındırmaya başlar (29). Sinovyal hücrelerde artmış inflamasyon ve bunlara bağlı olarak prolifer olmuş sinovyal oluşumlara “pannus” denir. Eklem anatomisinin bozulmasında ve deformitelerin oluşmasında pannüsler önemli rol oynar. (20) (30).

Günümüzde RA patogenezi iki ana hipotezle açıklanmaya çalışılmaktadır. Bunlar “T hücre hipotezi” ve “makrofaj-fibroblast” hipotezidir. Her iki hipotezde de RA, CD4+ T hücrelerine bilinmeyen bir antijenin sunulmasıyla başlar. Bu antijen uyarısını izleyerek, sinovyal CD4+ T hücreleri aktive olur ve sitokin salgılar. Bu da diğer T hücrelerine yayılır, makrofajları ve fibroblastları aktive eder, eklem içine lökosit göçünü artırır. Bu başlangıç fazından sonra makrofaj fibroblast hipotezine göre sinovitin makrofaj ve sinovyal fibroblastları içeren otokrin ve parakrin yollar ile devam ettirildiğini, T hücrelerine gerek olmadığını savunur. T hücre hipotezi ise sinovitin kronik evrede bile T hücrelerine gereksinimi olduğunu, makrofaj ve fibroblastların ise özellikle eklem erozyonunda rolleri bulunduğunu öne sürmektedir (31) (32)

Hastalığın kronikleşmesi ile ilgili görüşler çelişkilidir. Bazıları kronikleşmeden T hücrelerini sorumlu tutarken bazıları da daha çok monosit-makrofaj serisi hücrelerin rol aldığını savunmaktadır. Gerçekten de sinovyal sıvı ve dokuda makrofajlardan salınan interlökin 1 (IL-1), tümör nekrozis faktör (TNF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast kaynaklı büyüme faktörü (FGF) gibi sitokinler yüksek miktarda saptanırken, T lenfosit kaynaklı sitokinler olan IL-2, IL-3, interferon gama (INF- γ) düşük miktarlarda saptanabilir. Bu nedenle romatoid sinovitin aktive makrofajlar tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir. Buna karşın hem makrofajlar hem de T lenfositlerin rolü olduğunu ancak makrofaj aktivasyonu sonucu oluşan ürünlerin T hücre aktivasyonunu inhibe ettiği ve o nedenle T lenfosit kaynaklı sitokinlerin düşük bulunduğunu bildiren yayınlar da vardır (33).

İnsan çalışmalarının sonuçları IL-1 β 'nin, TNF- α 'ya göre RA'te daha fazla eklem hasarına neden olduğunu göstermektedir. IL-1 β plazma düzeylerinin, hastalık aktivitesi ve radyolojik progresyonla ilişkili olduğu ortaya konmuştur. IL-1 β düzeyleri sinovyal sıvıda; eklem erozyonu olan hastalarda, olmayanlara göre daha fazladır. Bununla birlikte; RA'li hastaların serum ve sinoviyal sıvı örneklerinde; TNF- α 'nın arttığı gösterilmiştir. TNF- α düzeyleri eklem inflamasyonu göstergeleri ile korelasyon göstermektedir. TNF- α hücrelerin yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak biyolojik etkileri gösterir. TNF- α düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki gösterilmişken, aynı ilişki eklem hasarı ile gösterilememiştir (34).

2.1.4. KLİNİK ÖZELLİKLER

RA'in en tipik başlangıç şekli sinsi ağrı ile birlikte, 1 saatten uzun süren sabah tutukluğu ve küçük eklemlerde simetrik şişliktir (35) (36). Hastaların üçte birinde başlangıç akut veya subakut özellik gösterir. %10 hasta grubunda ise aylar hatta yıllarca devam eden palindromik romatizma tablosunun ardından kronik hastalık tablosu gelişir. Çoğu hastada hastalığın ilk bulguları halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, subfebril ateş gibi genel sistemik bulgulardır. (35).

RA hastalığının klinik aktivitesine göre erken, ilerleyici ve geç hastalık olarak sınıflandırılır (36).

2.1.4.1. EKLEM TUTULUMU

1) El ve El Bilek: RA'te el bilek, metakarpofalangeal (MKF) ve proksimal interfalangeal (PİF) eklemler etkilenirken, distal inter falangeal (DİF) eklemler genellikle korunur. MKF'de subluksasyon ve ulnar deviasyon, el bileğinde radyal deviasyon olur. Tipik olarak kuğu boynu ve düğme iliği deformiteleri gelişebilir (36) (37).

En sık bulgu; el bilek ekleminin ekstansiyon, parmakların ise fleksiyon yönünde kısıtlanmasıdır. Karpal tünel içinde median sinirin sıkışması ilk ortaya çıkan bulgulardandır ve uzun süreli kompresyon sonrası tenar bölgede kas atrofisi oluşabilir (36).

2) Dirsek: Dirsekte ekstansiyon kısıtlaması en erken bulgudur. Dirsek medialindeki lezyonlar ulnar sinire, lateralindeki lezyonlar ise radial sinirin posterior interossöz dalına bası yaparak tuzak nöropatisine neden olabilirler (36).

3) Omuz: Omuz tutulumu ilerleyici ve geç hastalığı olan hastalarda daha sık görülür. Sinovit, humerus başı ve glenoidal fossa'da erozyon ve hasara yol açar. Sinovite ilaveten çevre dokularda inflamatuvar lezyonlar görülür (bursit, tendinit). Rotator kafta zayıflık ve yırtıklar sonucu süperior subluksasyon gelişebilir (36) (37).

4) Ayak: Ayakta; hastaların %10'unda ilk erozyonlar metatarsofalangeal (MTF) eklemlerde izlenir. Arka ayakta subtalar ve talonavikuler eklemlerde gelişen sinovit nedeni ile ağrı, katılık, subtalar dislokasyon görülebilir. Ayrıca subaşiller bursit ve retrokalkaneal bursit de görülebilir ve bunlar romatoid nodüllerle birlikte olabilir (36) (38)

5) Ayak Bileği: Tibial-talar eklem subtalar ve midtarsal eklemlere göre daha az tutulur. İlerleyen erozyonlara rağmen eklem stabil olarak kaldığından ayak bileği tutulumu çok fazla fonksiyon kaybına yol açmaz (36).

6) Diz: RA'de diz ekleminde şişlik ve effüzyon ve bunlara bağlı kuadriseps atrofi ve fleksiyon kontraktürü gelişebilir. Effüzyonun artması ile baker kisti oluşabilir, bacağı yayılıp rüptüre olabilir. Uzun süreli diz tutulumunda kıkırdak dokuda kayıp ile kollateral ve çapraz bağlarda laksite ve valgus deformitesi oluşabilir (38).

7) Kalça: Genellikle hastalığın ileri evrelerinde kalça tutulumu görülür. Hareket kısıtlılığı, hareketle veya yük verme ile ağrı olması, kalça tutulumunu gösterir. İleri kartilaj destruksiyonu ve iki taraflı erozyonlar gelişirse osteoporoz da eklenerek asetabulum pelvis içine itilir ve asetabuler protrüzyon gelişir (36) (37).

8) Vertebral kolon: RA'te torasik ve lumbal vertebral tutulum nadirken servikal vertebralar sık tutulur. C1-C2 seviyesi; en sık tutulan boyun bölgesidir. Şiddetli RA bulguları olan hastaların %30'unda atlantoaksiyal subluksasyon görülebilir. Hareketle artan oksipital ağrı, kas spazmı ve krepitasyon görülür. Reflekslerde canlılık, kas tonusunda artış, kuadriparezi, şiddetli ve geçirilemeyen baş ağrıları, ani ölüm RA servikal tutulum komplikasyonlarından (36) (38).

2.1.4.2. EKLEM DIŞI TUTULUM

RA, özellikle eklemlerin ön plana çıktığı bir hastalık olmakla birlikte her organ sistemini tutabilen sistemik bir hastalıktır. Artrit kliniği başlamadan önce yorgunluk, kilo kaybı gibi sistemik bulgular ortaya çıkabilir (39).

1) Kaslar: RA’te kas zayıflığı genellikle eklem inflamasyonuna sekonder kas atrofisine bağlıdır. D-penisilamin kullanımına bağlı diffüz polimyozit, hidroksiklorokin kullanımına bağlı nöromyopati ve kronik kortikosteroid kullanımına bağlı kas atrofisi RA’de sekonder kas tutulumunun diğer formlarıdır (38) (39).

2) Kemikler: Pannus dokusu komşu kemiğe invaze olarak fokal osteolizise neden olur. Bu da karakteristik kistik erozyonları oluşturur. İnflamasyonlu ekleme komşu kemikte osteopeni vardır (40).

3) Deri: RA’te romatoid nodüller gibi deri lezyonları tanımlanmıştır. Özellikle el ve parmak derisinde görülürler. Ayrıca palmar eritem yaygındır, nadir olarak reynaud fenomeni görülür. Tırnak yatağı kapillerlerinde görülen splinter hemorajiler görülebilir. Kullanılan ilaçlara reaksiyon olarak, palpabl purpura görülebilir (38).

4) Göz: En sık göz tutulumu hastaların %10-35’nde görülen keratokonjonktivitis sikkadır. Semptomların şiddeti artritle uyumlu değildir. Episklerit genellikle hastalık aktivitesi ile uyumludur ve nodüler ve diffüz olabilir, kendiliğinden gerileyebilir. Sklerit, episkleritten daha az görülür. Göz tutulumları arasında daha nadir olarak üveit, episkleral nodül, korneada erime ve ülseratif keratit görülebilir. Ayrıca RA’te kullanılan ilaçlar da gözü etkileyebilir. Kortikosteroidle bağlı glokom ve katarakt, altına bağlı konjonktival ve korneal birikim, klorokine bağlı keratopati ve retinopati gelişebilir (38) (39).

5) Solunum sistemi: Akciğer tutulumu sıktır. Plevra tutulumu yaygın ve genellikle asemptomatiktir. Plevral effüzyonlar ve plörezi spontan gerileyebilir. Parankimal pulmoner nodüller genellikle asemptomatiktir ve seropozitif RA’lilerde ortaya çıkar. Kalıcı effüzyonlar fibrozise yol açar. RA’te pulmoner nodüllerle birlikte pnömokonyozun görülmesi “Kaplan Sendromu” olarak adlandırılır. Difüz interstisiyel fibrosis, bronşiolitis obliterans, subplevral nodülün rüptüre olması ile bronkopulmoner fistül, buna bağlı pnömotoraks ve ampiyem görülebilir. Ayrıca diffüz interstisiyel fibrosis ve pulmoner vaskülite bağlı pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişebilir. RA tedavisinde kullanılan metotreksat (MTX), D-penisilamin ve altın da pulmoner tutulumu sebep olabilir (38) (39).

6) Sinir sistemi: Sinovyal inflamasyonun, hipertrofik dokuların ve subkutan nodüllerin periferik sinire basısı sonucu gelişen bası nöropatileri en yaygın görülen nörolojik bozukluklardır. Median, ulnar, posterior tibial ve radial sinirin posterior

interosseöz dalı en sık etkilenir. Santral sinir sistemi tutulumu olarak dura ve koroid pleksusta yerleşen amiloidoz, vaskülit, romatoid nodüllere bağlı inme, hemoraji, ensefalopati, menenjit izlenebilir (38) (39).

7) Kardiovasküler sistem: RA’te kardiyak tutulum; vaskülit, nodüler yapı, amiloidoz, serozit, valvulit ve fibrozisin etkileriyle ortaya çıkar. En sık tutulum perikardittir. Nodüler granümatöz veya diffüz fibrosis nedeniyle myokardial tutulum gelişebilir. Endokardit, nodül veya vaskülit nedeniyle kapak yetersizliği, iletim bozuklukları, koroner arter tıkanıklığı görülebilir (39) (40).

8) Gastrointestinal sistem: RA’e özgü bir anormallik yoktur. Vaskülite bağlı iskemik komplikasyonlar görülebilir. Kullanılan non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) bağlı gastrik ve peptik ülser görülebilir (38).

9) Karaciğer tutulumu: Aktif RA; karaciğer enzimlerinin, özellikle AST ve ALP’nin yükselmesine neden olabilir. Romatoid inflamasyonun kontrol altına alınmasıyla, enzim yükseklikleri normale döner. Yine NSAİİ kullanımına bağlı gelişebilen enzim yüksekliği, ilaç kesilince normale döner (39).

10) Renal sistem: RA’te renal tutulum seyrek olmakla birlikte düşük derece membranöz nefropati, glomerulit, vaskülit ve amiloidoz görülebilir. Ayrıca RA’de kullanılan altın tuzları, D-penisilamin ve NSAİİ’lar gibi ilaçlara bağlı olarak membranöz nefropati ve interstisyel nefrit gibi renal bozukluklar sık olarak gelişmektedir (38) (39) (40).

11) Hematopoetik sistem: RA’te serum demiri düşüktür, ancak demir eksikliği olmadığından, patoloji, demir kullanım bozukluğuna bağlı olduğundan demir bağlama kapasitesi azalmıştır. RA’te anemi şiddeti, hastalık şiddeti ile özellikle periferik artritle doğru orantılıdır. Trombositoz sık görülen bir bulgudur. Bazen ilaç kullanımı ve Felty sendromundaki hipersplenizme bağlı trombositopeni görülebilir (38) (39).

2.1.5. LABORATUVAR TESTLERİ

RA tanısı koymak için hiçbir test gerekli değildir ve belli hastalarda bütün laboratuvar testleri normal olabilir. Bununla birlikte hastalığın sistemik inflamatuvar doğasını yansıtan çok sayıda laboratuvar testi anormal olabilir. Rutin testler sıklıkla karakteristik değildir ve özgüllükleri yoktur (20) (41).

1) Hematolojik bulgular: Anemi aktif RA’li hastalarda yaygın bir bulgudur. Kemik iliği demir dopaları normal veya azalmış olabilir (41). Serum demiri düşüktür, ancak genel olarak demir bağlama kapasitesinde belirgin yükselme yoktur. Çoğunlukla “normositer normokromik kronik hastalık anemisi” vardır. Lökosit sayısı normaldir ancak, aktif RA’li hastalarda sıklıkla lökositoz ve trombositoz saptanabilir. “Felty sendromu” veya ilaçlara bağlı lökopeni ve trombositopeni olabilir. Eozinofili, romatoid faktör (RF) titreleri yüksek veya şiddetli hastalık tablosunda görülebilir (20) (39) (41).

2) Serolojik ve İmmünolojik Bulgular:

a) Romatoid faktör (RF): IgG’nin Fc fragmanına bağlanan genellikle Ig M yapısında bazen de Ig G ve diğerleri yapısında olabilen bir antikordur (20). RF RA için; % 68-81 arasında bir duyarlılığa, %60-85 arasında bir özgüllüğe sahiptir (42). RF pozitifliği hastalık riskini attırmakla birlikte sağlıklı kişilerde %5 oranında, 65 yaşın üzerinde %10-20 oranında yüksek bulunabilir. Bu nedenle tarama testi olarak kullanılamaz (43). RA için çok yüksek oranda özgül olmasa da yüksek titrede RF süregelmesi eroziv ve/veya eklem dışı tutulumu olan RA gelişimini gösteren bir durum olarak karşımıza çıkabilir (44). Romatoid faktör pozitifliği nodüler ve ekstraartiküler manifestasyonların şiddeti ile koreledir. Kronik, inaktif vakalar, kortikosteroid ve uzun etkili ilaç alanlarda RF titreleri düşebilir hatta negatifleşebilir (45).

b) Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (Anti-CCP): Anti-CCP RA için daha özgül bir belirteç olarak tanımlanmıştır. Anti-CCP; RF’den daha yüksek özgüllüğe (>% 95), benzer duyarlılığa (% 68-80) sahiptir. Klinik RA gelişiminden birkaç yıl önce saptanabilmesi nedeniyle; RF negatif (seronegatif) hastalarda RA tanısı konulmasında faydalı olabilir. Bu antikorlar radyografik eklem hasarı ve kötü prognoz gibi daha ciddi sonlanma noktalarına da işaret edebilirler. Anti CCP antikorları daha yüksek özgüllüğe sahip oldukları için; RA’yı RF’nin pozitif olduğu diğer hastalıklardan (Sjögren, enfeksiyon, hepatit gibi) ayırmada yardımcı olabilirler (20) (44).

3) Akut Faz Reaktanları: RA’teki akut faz reaksiyonları çeşitli yöntemlerle saptanabilir. En sık kullanılanı ve en ucuz olanı eritrosit sedimentasyon hızıdır (ESR mm/sa). Anemi, eritrosit yapısındaki bozukluklar ve Ig’ler, ESR değerini değiştirebilir. Fibrinojenin yarı ömrünün uzun olması nedeni ile ESR aktif inflamasyon geriledikten sonra da yüksek seyredebilir (35).

ESR; inflamasyonla ilgili çeşitli durumlardan etkilenebilmektedir (46). Bu nedenle ESR'ye ek olarak C reaktif proteine (CRP) de bakılmalıdır. Klinik olarak aktivite saptanmasa da CRP'nin yüksek seyrettiği vakalarda destrüktif hastalıkla uyum saptanmıştır (35). Hastalık modifiye edici ilaçların başlanmasından önceki CRP seviyeleri; sonradan gelişecek olan radyolojik eklem hasarının öngörülmesinde önemli olabilir (47).

Son yıllarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde dokuya spesifik akut faz proteini tanımlanmıştır. Kalprotektin ve sitidin deaminazın CRP'ye göre daha iyi bir inflamasyon işareti olabileceği önerilmiştir (35). Yine serum amiloid-A düzeyi de CRP'de görülen değişikliklere paraleldir (41).

Çeşitli sitokinler, sitokin reseptörleri, ya da matriks metalloproteinazları gibi diğer bazı belirleyici moleküllerin, akut hastalık göstergeleri üzerine, akut faz reaktanlarına bir üstünlüğü gösterilmemiştir (47).

4) Sinovyal Sıvı Analizi: Sinovyal sıvı analizi tanı zaten konmuşsa gerekli değildir. Fakat bir eklemden orantısız şekilde şişme ve rahatsızlık geliştiğinde enfeksiyon ya da kristal artropatisini dışlamak amacıyla artrosentez yapılmalıdır (20). Sinovyal sıvı aktif hastalık sırasında artar ve açık sarı, hafif bulanık, viskozitesi düşük ve eksuda karakterindedir. Lökosit sayısı mm^3 'te 5000-50 000 arasında değişir ve çoğunluğunu nötrofiller oluşturur (38).

2.1.6. RADYOLOJİK BULGULAR

RA'li hastaların radyolojik değerlendirilmesine konvansiyonel radyografilerle başlanır. Değerlendirmeler 2 yönlü grafilerle yapılmalıdır. Özellikle ön arka pozisyondaki el grafilerinde metakarp başlarında, proksimal falankslarda erken dönemde erozyonlar görülür. Ayak grafilerinde de benzer bulgular vardır (48).

Radyolojik olarak ilk bulgu eklem çevresinde dekalsifikasyon ve birlikte yumuşak doku şişliğinin görülmesidir. Başlangıçta eklem aralığında genişleme vardır. İlerleyen inflamasyon ile geç dönemde eklem aralığında simetrik daralma, kistik ve erozif değişiklikler, subluksasyon, eklemden ankiloz izlenmektedir (37). Erozyonların erken görülmesi agresif bir hastalığın belirtisidir ve agresif tedavi gerektirir (49) (50).

Servikal vertebra tutulumu siktir. Servikal tutulum, gerek subluksasyonlar, gerekse periodontoid sinovyal pannusun nörolojik komplikasyonlara yol açması

sebebiyle önem kazanmaktadır. Anterior C1-C2 subluksasyonu en sık rastlanan radyografik anormalliktir (20) (51).

Yapılan çalışmalarda direkt grafiye oranla erozyonun tespit edilmesinde ultrasonografinin daha duyarlı olduğu saptanmıştır (48).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile erken kemik erozyonlarının saptanmasına rağmen, küçük eklemlerin değerlendirilmesinde kısıtlı bir role sahiptir (48). Servikal kordun değerlendirilmesinde MRI, diğer yöntemlere üstündür (37).

Kemik sintigrafisi de kullanılabilir. En büyük avantajı minimal radyasyona maruz kalınarak, tüm eklemlerdeki inflamasyonun gösterilebilir olmasıdır (37).

2.1.7. TANI KRİTERLERİ

RA tanısı koymak için standart ve kabul gören yol; klasifikasyon kriterlerini kullanmaktır. Klinik çalışmaların standardizasyonu için; RA'ı olan ya da olmayan gruplardaki bireylerin ayrıştırılmasında ve hastalık tanısı için temel bir yaklaşım sağlayarak çalışmalar ve merkezler arasında karşılaştırma yapılabilmesi için klasifikasyon kriterlerinin kullanılması ve tanımlanmasının önemi büyüktür. RA'ın tüm dünyada tanısının aynı şekilde konulması amacıyla 1987 yılında Amerikan Romatoloji Derneği tarafından klasifikasyon kriterleri belirlenmiştir. Hastalık tanısını ortaya koyması açısından oluşturulmuş bu kriterler tüm dünyada kabul görmüştür fakat bu kriterlerin önemli bir limitasyonu; RA'ı olan hastaların diğer romatolojik tanıları olan hastalardan ayırt edilmeye çalışılarak yapılmış olmasıdır. Bu nedenle tanımlanmış olan bu kriterler, erken teşhisten fayda görebilecek hastaların tespit edilmesinin sağlanmasında çok etkili değildir. Günümüzdeki modern tedavi yaklaşımında esas amaç; bireyleri 1987 Amerikan romatizma derneğinde (ACR) tanımlanmış olan kronik eroziv hastalık gelişiminin önlenmesidir. Bu nedenlerle; ACR çalışma grubu ve European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından, RA klasifikasyonu için yeni bir yaklaşım geliştirilmiştir. Yeni klasifikasyon kriterleri geliştirilmesindeki ana amaç, hastalığın erken evresindeki bireylerle çalışma yapılmasını kolaylaştırmasıdır (52). 2010 (ACR)/(EULAR) RA klasifikasyon kriterleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1: 2010 (ACR)/(EULAR) RA klasifikasyon kriterleri:

2010 (ACR)/ (EULAR) RA klasifikasyon kriterleri:

Hedef populasyon (kimler test edilmeli?):

1) En az bir eklemden belirgin klinik sinovitis varlığı (şişlik *)

2) Başka bir hastalık † ile daha iyi açıklanamayacak sinovitis varlığı

RA için klasifikasyon kriterleri (skorlamaya bağlı algoritma: kesin RA tanısı konulması için A-D kategorilerindeki skorların toplamının $\geq 6/10$ olması gerekmektedir) (52).

	PUAN
A EKLEM TUTULUMU §	
1 BÜYÜK EKLEM ¶	0
2-10 BÜYÜK EKLEM	1
1-3 KÜÇÜK EKLEM (BÜYÜK EKLEM TUTULUMU OLSUN YA DA OLMASIN) #	2
4-10 KÜÇÜK EKLEM (BÜYÜK EKLEM TUTULUMU OLSUN YA DA OLMASIN)	3
EN AZ 1'İ KÜÇÜK EKLEM OLMAK ÜZERE >10 EKLEM **	5
B SEROLOJİ (klasifikasyon için en azından bir testin sonucu gerekmektedir) ††	
NEGATİF RF VE ANTİ CCP	0
DÜŞÜK POZİTİF RF YA DA DÜŞÜK POZİTİF ANTİ CCP	2
YÜKSEK POZİTİF RF YA DA YÜKSEK POZİTİF ANTİ CCP	3
C AKUT FAZ REAKTANLARI (klasifikasyon için en azından bir testin sonucu gerekmektedir) ‡‡	
NORMAL CRP YA DA NORMAL ESR	0
ANORMAL CRP YA DA ANORMAL ESR	1
D SEMPTOMLARIN SÜRESİ §§	
<6 HAFTA	0
≥ 6 HAFTA	1

*Bu kriterler yeni ortaya çıkmış hastaların klasifikasyonunu hedeflemektedir. Buna ek olarak, daha öncesinde 2010 kriterlerini karşılayan tipik eroziv RA hikayesi olan hastalar da RA olarak klasifiye edilmelidir. Retrospektif kayıtlarda 2010 kriterlerini karşılayan, inaktif olanlarda dahil olmak üzere (tedavi alan ya da almayan) uzun dönemli hastalığı olanlar da RA hastası olarak kabul edilmelidir (52).

†Farklı prezentasyonları olan hastalarda ayırıcı tanıları değişmektedir. Sistemik Lupus Eritamatozus, psoriatik artritis ve gut gibi hastalıklar ayırıcı tanıya dahil edilebilir. İlişkili ayırıcı tanı ile ilgili klinik tablo net değilse konusunda deneyimli romatologlarla konsültasyon yapılmalıdır (52).

‡Skorların toplamı <6/10 olan hastalar RA olarak klasifiye edilmese de durumları tekrar değerlendirilebilir ve kriterler zaman içinde doldurulabilir (52).

§Şiş ve hassas eklemlerin fizik muayene sırasında tespit edilmesi ile ortaya konan eklem tutulumu sinovitin görsel kanıtlarının tespit edilmesi ile konfirm edilebilir. DİF eklemler, 1. KMK eklem ve 1. MTF eklemler ölçüm dışıdır. Eklem tutulum paternine göre; eklem dağılımlarının kategorileri, tutulum olan eklemlerin sayısı ve lokalizasyonlarına göre klasifiye edilir (52).

¶Büyük eklemler: omuzlar, dirsekler, kalçalar, dizler ve ayak bilekleri (52).

#Küçük eklemler: MKF eklemler, PİF eklemler, 2-5. MTF eklemler, baş parmağın interfalangeal eklemleri, el bilekleri (52).

***Bu kategoride tutulum olan eklemlerin en azından bir tanesi küçük eklem olmalı; diğerleri her türlü büyük ve ek olarak küçük eklem ve hiçbir yerde spesifik olarak listelenmeyen diğer eklemlerin kombinasyonlarını (temporomandibuler, akromioklaviküler, sternoklavikular) içerebilir (52).*

††Romatoid faktör sonucu sadece pozitif ya da negatif olarak verilmişse bu sonuç düşük pozitif olarak değerlendirilmelidir (52).

‡‡Normal veya anormal değerler lokal laboratuvar standartlara göre belirlenir (52).

§§Semptomların süresi hastanın kendisinin bildirdiği; sinovitin semptom ve bulgularının (ağrı, şişlik, hassasiyet) süresine dayanır (52).

Puanları toplamı altıdan küçük olan hastalar kesin RA olarak kabul edilemez fakat böyle bir hasta daha ileri bir zamanda bu kriterleri tamamlayarak RA tanısı alabilir. Bazı durumlarda bazı hastalar bu kriterlerdeki testlerin hepsi yapılmamış olsa bile klinisyen tarafından RA tanısı alabilirler; örneğin, yeterli sayıda eklem tutulumu ve uzun süreli semptomları olan bir hastada, serolojik ya da akut faz yanıtına bakılmaksızın 6 puana ulaştıkları söylenebilir. Bununla birlikte klinik araştırmalar için, fenotipleme açısından her bileşenin dökümanate edilmesi gerekmektedir (52).

2.1.8. AYIRICI TANI

RA tanısı özellikle ilk evrelerde zor olabilir. Temel laboratuvar testlerinin özgüllük ve duyarlılığı düşüktür ve klinik değerlendirme yanıtlarına açıktır. Dalgalanma gösteren semptomlarla seyreden atipik erken evre, romatoid faktörün bulunmaması veya tek eklem ya da asimetrik eklem tutulumu RA'ın diğer diğer akut ya da kronik poliartrit nedenlerinden ayırt edilmesini daha da zorlaştırır. RA tanısı koyarken akılda tutulması gerekli olan başlıca hastalıklar şöyle sıralanabilir; Psöriatik artrit (PsA), İnflamatuvar barsak hastalıkları (ülseratif kolit ve Crohn hastalığı, Gut artrit, osteoartrit (OA), polimyaljia romatika (PMR), viral artritler (parvovirüs ve rubella), FMS, lösemi ve lenfoma, hepatit B, C ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonları, sistemik lupus eritematozus (SLE), sistemik skleroz gibi bağ dokusu hastalıkları, sarkoidoz, miyozit, Lyme hastalığı, hipertofik osteoartropati, hemakromatoz, hipotiroidizm, hemoglobinopati ve akut romatizmal ateş (20).

2.1.9. TEDAVİ

RA yaşam boyu tedavi gerektiren bir hastalıktır. Radyolojik hasarın gelişimini geciktirmek için tedaviye olabildiğince erken başlanmalıdır (53). RA tedavisinin en önemli amacı; ağrı ve rahatsızlığın azaltılması deformite ve eklemlerde işlev kaybının

önlenmesi, normal fiziksel, sosyal ve ruhsal işlevlerle çalışabilme kapasitesinin devam ettirilmesidir (20). İyi tedavi edilmeyen RA'li hastalarda yükselmiş mortalite oranları görülmektedir (53).

2.1.9.1. MEDİKAL TEDAVİ

RA farmakolojik tedavisinde günümüzdeki yaklaşım; normal eklem yapısının korunmasını sağlamak amacıyla mümkün olduğunca erken evrede hastalığın kontrol altına alınması ve bunun olabildiğince uzun süre boyunca muhafaza edilmesidir (20). Hastalığı modifiye edici anti romatizmal ilaçlar (DMARD's) ve biyolojik-cevap modifiye edici ilaçlar hastalık ilerleyişini yavaşlatmaktadır. Kombinasyon tedavisi monoterapiye göre sıklıkla daha etkilidir (53)

1) NSAİİ: RA'in başlangıç tedavisinde eklem ağrısı ve şişliğini azaltmak ve eklem fonksiyonlarını düzeltmek için salisilatlar, diğer NSAİİ'lar veya selektif bir siklooksijenaz (COX-2) inhibitörleri yer alır. Bu ajanların analjezik ve antiinflamatuvar özellikleri vardır ancak hastalığın gidişatını ve eklem destrüksiyonunu önleyemezler. Bu nedenle RA tedavisinde tek başına kullanılmazlar (24) (10).

En sık kullanılan NSAİİ'lar tolmetin, naproksen, ibuprofen, diklofenak, indometazin, COX-2 selektif olan etodolak, nimesulid, meloksikam ve COX-2 spesifik rofekoksib, selekoksib'dir (54).

NSAİİ'lerin kullanımını kısıtlayan en önemli yan etkileri gastrointestinal (Gİ) ve böbrek toksisiteleridir (20). COX-2 selektif inhibitörleri konvansiyonel NSAİİ'lara göre daha az (Gİ) yan etkilere sahipken etkinlikleri eşdeğerdir (10) (55).

2) Kortikosteroidler: DMARD'ların etkisi ortaya çıkana kadar, hastalık aktivitesini kontrol etmede oldukça yararlıdır. Günlük 10 mg'a kadar prednizon eşdeğeri steroid dozları RA'te semptomların rahatlatılmasında oldukça etkilidir ve eklem hasarını da yavaşlatabilirler. Osteoporoz, katarakt, Cushingoid semptomlar ve kan glukozunda yükselme gibi yan etkilerinden dolayı steroid dozu minimum etkili dozda tutulmalıdır (24).

3) Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar: Modifiye edici ajanlar eklem semptom ve bulgularını kontrol altına alır, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesinde değişiklik yapar ve radyolojik erozyonların gelişimini yavaşlatır (10). Bu ilaçlar hastalık süresini hafifletir ancak bir derece kronik inflamasyon genellikle devam

eder. Hastalık genellikle ilaç kesildikten sonra nükseder. Akut faz yanıtı gibi laboratuvar testlerinde düzelmeye neden olabilirler, günümüzde çoğunun eklem erozyonlarının ilerlemesini ve sakatlık gelişimini yavaşlattığı gösterilmiştir (20).

ACR'ın 2008 yılında RA için biyolojik olmayan ve biyolojik olan antiromatizmal ilaç kullanımı ile yaptığı önerilerde; daha önce hiç DMARD tedavisi almamış hastalar ele alınmış; hastalık süreleri < 6 ay, 6-24 ay, > 24 ay olarak değerlendirilmiştir (56).

a) Antimalaryal ilaçlar: Hidroksiklorokin monoterapisi zayıf prognostik faktörleri olan, düşük hastalık aktivitesine sahip ve hastalık süresinin 24 aydan uzun olduğu hastalarda önerilmektedir (56). Hidroksiklorokin tek başına RA'den kaynaklanan radyografik hasarı önlediği ya da azalttığına ilişkin veriler bulunamamaktadır. RA tedavisinde kullanılan dozlarda 200-400 mg/gün çok nadir de olsa oküler toksisiteye yol açabilmektedirler. Tedaviye başlamadan önce ve sonrasında 6 ayda bir oftalmolojik muayene yapılmalıdır (20).

b) Metotreksat ve Leflunamid: Metotreksat ya da leflunamid monoterapisi tüm hastalık sürelerinde ve bütün hastalık aktivitelerinde zayıf prognostik göstergelerin olup olmadığına bakılmaksızın önerilmektedir (56).

Metotreksat; RA'de oldukça iyi etkinlik ve toksisite profili, düşük fiyatı ve öngörülebilir yararı nedeniyle en sık kullanılan DMARD olmuştur. Düşük dozlarda metotreksat immun-modülatördür ve önemli anti-inflamatuvar etkileri vardır. Başlangıç dozu; haftada 7,5 ile 15 mg arasında değişmektedir ve 25 mg/haftaya kadar artırılabilir. Mukozit, kemik iliği baskılanması, hepatosellüler hasar metotreksat kullanımı ile ilgili primer toksisitelerdir. Çoğu gastrointestinal yan etki eş zamanlı folik asit alımı ile engellenebilir. Metotreksat tedavisine başlamadan önce bütün hastalara yapılacak testler arasında; tam kan sayımı, serum kreatini, karaciğer fonksiyon testleri, hepatit B ve C serolojileri yer almaktadır. Teratojenik potansiyeli yüksek olduğu için çocuk doğurma yaşında olan tüm kadınlara etkili doğum kontrol yapılması konusunda uyarılmalıdır. (20).

Leflunamidin aktif metaboliti, pirimidin sentezini gerçekleştiren enzimi inhibe ederek lenfosit proliferasyonunu önemli oranda inhibe eder. Semptom ve bulguların azaltılmasında metotreksata benzer etkilere sahiptir. Genelde 2-3 gün yükleme dozunda (100 mg/gün) başlanır sonrasında 10-20 mg/gün idame dozu ile devam edilir. Yan

etkileri arasında; geçici alopesi, deri döküntüleri, stomatit, diyare, karaciğer enzimlerinde yükselme sayılabilir. Tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyonlarının rutin izlenmesi gerekir. Teratojeniktir, vücuttan tamamen elimine edilmesi için 2 yıl geçebilir (20).

c) Sulfasalazin: Sulfasalazin monoterapisi hastalık süresi ne olursa olsun, zayıf prognostik göstergeleri olmayan, tüm hastalık aktivitesindeki hastalara önerilmektedir (56). Sulfasalazin; salisilat ve sülfapridin molekülünün kombinasyonudur. Salisilat içeriğine bağlı anti-inflamatuvar etkilerinin yanı sıra metotreksat etkilerine benzer şekilde immün-modülatör etkinliğe sahip görülmektedir. Sıklıkla diğer DMARD'lar ile kombine kullanılırlar. Başlama dozu genelde; 500-1000 mg/gündür. 4-6 haftalık süre içerisinde doz yavaşça 2-3 gr/güne yükseltilir. En sık yan etkileri gastrointestinal sistem üzerinedir. Hematolojik yan etkileri arasında; aplastik anemi, agranülositoz veya hemolitik anemi sayılabilir. Tam kan sayımının düzenli izlenmesi önerilir (20).

4) Biyolojik İlaçlar: Son 10 yılda RA ile ilgili en önemli gelişme tedavide biyolojik ajanların kullanılmaya başlanmasıdır. Sinoviyal inflamasyonun ve eklem hasarının oluşumu ile ilgili inflamatuvar sürecin moleküler ve hücrel mekanizmaların anlaşılmasına başlanması ile bu ilaçlarla ilgili oldukça fazla çalışma yapılmaktadır. Bu ilaçlar DMARD'lardan farklı olarak oldukça hızlı bir şekilde etki göstermektedirler (53).

a) Tümör Nekrozis Faktör Antagonistleri: Erken RA'de anti TNF'lerin metotreksat ile kombine halde kullanımı; hasta daha önceden DMARD tedavi almamışsa ve yüksek hastalık aktivitesine sahipse önerilmektedir. Orta ya da uzun süreli RA'de; önceki metotreksat tedavisinden yarar görmemiş, orta şiddetli hastalık aktivitesi, kötü prognostik faktörlere sahip hastalarda ya da prognostik faktörlere bakılmaksızın yüksek dereceli hastalık aktivitesi olan hastalara önerilmektedir. Yine prognostik faktörlere bakılmaksızın; önceden kombinasyon tedavisi şeklinde metotreksat almış olan ya da diğer DMARD'ların arka arkaya kullanılmasıyla yetersiz cevap alınan ve en azından orta hastalık aktivitesi varlığı olan durumlarda anti TNF ajanlarının kullanımı önerilmektedir. Etanercept, infliksimab ve adalimumab gibi anti TNF ajanları tek başlarına kullanıldığında ya da metotreksat ile kombine edildiklerinde ya da metotreksata yetersiz cevap olan hastalarda diğer DMARD'lar ile kombine halde kullanıldıklarında; hastalık aktivitesinde, fonksiyonunda ve yaşam kalitesinde

iyileşmeye neden olurlar ayrıca radyografik progresyonu geciktirirler (56). TNF- α blokerlerinin ciddi infeksiyon riski ve latent tüberkülozun reaktivasyonu gibi yan etkileri de bilinmektedir (57)

Etanercept; insan Ig G'nin Fc kısmına eklenmiş iki insan çözünür TNF reseptörü içeren moleküldür. Erişkinler için haftada onaylanan doz haftada 2 kez 25 mg ya da haftada bir kez 50 mg subkutan uygulamadır (20).

İnfliksimab; TNF'ye karşı kimerik monoklonal antikordur. İntravenöz infüzyon yolu ile her 8 haftada 3mg/kg dozunda verilir. İnfliksimabın sadece metotreksat ile kombine olarak kullanılması önerilmektedir (20).

Adalimumab; TNF'ye karşı tamamen insan IgG monoklonal antikorudur. Her 2 haftada bir 40 mg subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Adalimumab ile birlikte metotreksat ya da kortikosteroid kullanan hastalarda uzun dönem etkinlikte değişiklik olmaksızın metotreksat ya da kortikosteroid dozunda azaltılma yapılabilir (20).

b) Abatasept: DMARD'lar ile kombine halde kullanılan metotreksat kullanımı olan ya da diğer DMARD'ların peşpeşe kullanımı olan hastalarda, tedaviye yeterli cevap alınamaması nedeniyle en az orta seviyeli hastalık aktivitesi ve kötü prognoz belirtilerinin varlığında kullanımı önerilmektedir (56). Abetasept rekombinant bir sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA4) Ig füzyon proteinidir. T hücre aktivasyonunu baskılar. Tek başına ya da metotreksat ile kombine halde verildiğinde anti TNF ile rahatlamayan hastalar dahil olmak üzere aktif RA'de etkili olduğu gösterilmiştir (20).

c) Ritüksimab: DMARD'lar ile kombine halde kullanılan metotreksat kullanımı olan ya da diğer DMARD'ların peşpeşe kullanımı olan hastalarda, tedaviye yeterli cevap alınamaması durumunda, yüksek hastalık aktivitesi ve kötü prognoz kriterlerinin varlığında kullanımı önerilmektedir (56). Ritüksimab; olgun B hücrelerine özgül olan CD 20'ye karşı geliştirilmiş kimerik bir monoklonal antikordur. Anti TNF'ye dirençli RA tedavisi için kullanılmaktadır (20).

d) Anakinra: Anakinra, rekombinant interlekin-1 reseptör antagonistidir. Birçok kontrollü çalışmada MTX ile kombine ya da yalnız başına kullanımının plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiştir. İnjektion yerinde cilt irritasyonu, infeksiyon riskinde artış ve lökopeni gibi yan etkileri vardır (24).

2.1.9.2. İLAÇ DIŞI TEDAVİ

Hastanın hastalığı hakkında eğitilmesi, koruyucu amaçla lokal ve tedavi amacıyla genel istirahati önemlidir. Eklemün korunması, eklem hareket açıklığının idamesi ve kas atrofilerinin önlenmesine yönelik ilaç dışı tedavi yöntemleri etkin bir şekilde uygulanmalıdır. Eklemlerin günlük yaşantı içerisinde uygun ve doğru kullanımının öğretilmesi çok önemlidir, hastaların egzersiz programları buna göre planlanmalıdır (38).

2.2. BALNEOTERAPİ VE KAPLICA TEDAVİSİ

Balneoterapi; termal ve/veya mineralli suların, peloidlerin ve gazların, yöntem ve dozları belirlenmiş, banyo, paket, içme ve inhalasyon uygulamaları şeklinde, düzenli aralıklarla seri halde tekrarlanarak kullanılmasıyla, belirli zaman aralığında ve kür tarzında gerçekleştirilen bir uyarı-adaptasyon tedavisidir (5). Balneoterapi, günümüzde kaplıca ve kür merkezlerinde özgün tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (58).

Kaplıca tedavisi ya da kaplıca kürü, geleneksel olarak balneolojik kaynaklar (termal ve mineralli sular, çamurlar, gazlar) ile, bu kaynakların doğal olarak bulunduğu yerlerde (kaplıca ve ılıcalarda), bazen iklimsel faktörler ile kombine uygulanan tedavi olarak tanımlanabilir. Kaplıca tedavisinde; balneoterapi, diğer non-farmakolojik terapötik yöntemlerle kompleks bir kür programı çerçevesinde kullanılmaktadır (5) (58) (59).

2.2.1. BALNEOLOJİK KAYNAKLAR

Kaplıca kürü çerçevesinde balneoterapide kullanılan yer altı kaynaklı termal ve/veya mineralli sular, peloidler (çamurlar), gazlar (CO₂, radon, H₂S) ve iklimsel faktörler gibi doğal iyileştirici etkenlere balneolojik kaynaklar (balneoterapötikler) denir. Bu ajanlar kaplıca tedavisinde genellikle kombine edilerek kullanılır (5) (60).

2.2.1.1. BALNEOLOJİK SULAR

Balneoterapide en yaygın kullanılan balneolojik kaynaklar, termal ve/veya mineralli sulardır (5). Yer altında korunmuş bir su kaynağından yeryüzüne, doğal olarak kendiliğinden çıkan veya günümüzde yapay olarak sondajla çıkarılan doğal yer altı sularıdır (61). Tablo 2’de balneoterapide kullanılan doğal suların sınıflandırılması ve karakteristikleri verilmiştir. (61) (62).

Tablo 2:Balneolojide kullanılan termal ve mineralli suların sınıflandırılması

A.Termal sular	Doğal sıcaklıkları 20°C'nin üzerinde olan sular
Akrototermal sular	Doğal sıcaklıkları 20°C'nin üzerinde, ancak toplam mineralizasyonu 1g/L'nin altında olan balneolojik sular
B.Mineralli sular	Çözülmüş olarak toplam 1g/L'nin üzerinde mineral içeren sular
Termomineral sular	A ve B fıkralarındaki nitelikleri aynı anda taşıyanlar
C.Özel termomineral sular	Bazı mineral ve gazları belirli eşik değerin üzerinde içeren sular
Karbondioksitli sular	1g/L üzerinde çözülmüş serbest CO ₂
Kükürtlü sular	1 mg/L üzerinde S ⁻²
Arsenikli sular	0,7mg/L üzerinde arsenik*
Radonlu sular	666Bq/L (=18nCi/L) üzerinde radon ışıınımı
Tuzlu sular	1g/L üzerinde NaCl
Tuzlalar	14g/L üzerinde NaCl**
İyotlu sular	1mg/L üzerinde I
Florürlü sular	1mg/L üzerinde Fl
Demirli sular	20 mg/L (+2) değerlikli Fe
Radyumlu sular	10 ⁻⁷ mg/L üzerinde radyum
D.Karışık termomineral sular	Birden fazla mineral ve/veya maddeyi aynı anda içeren sular
E.Tanımlanamayanlar	A, B, C fıkralarındaki niteliklerden herhangi birini taşımayan ama klinik çalışmalarda tedavi edici nitelikleri kanıtlanan sular
Akrotopegal sular	Toplam mineralizasyonu 1 g/L'nin , doğal sıcaklıkları 20°C'nin altında olan balneolojik sular
*Tartışmalı değer	
**Deniz suları da bu gruba girer.	

Bu sularda en sık bulunan anyonlar klor (Cl⁻), sülfat (SO₄⁻²) ve bikarbonat (HCO₃⁻), katyonlar ise sodyum (Na⁺), kalsiyum (Ca⁺²) ve magnezyum (Mg⁺²)'dur. Termomineral sular içerdikleri iyonlardan baskın olanlara; %20 milivalin üzerindeki düzeylerdeki anyon ya da katyonlara göre isimlendirilirler. Doğal mineralli sular birkaç iyonu bir arada içerebilir.

Son yıllarda özellikle içme kürlerinde kullanılan balneolojik sular için, %20 milivali aşmaya dayanan bu sınıflama yerine, litredeki eşik konsantrasyonlara dayanan sınıflandırma daha çok kabul görmektedir (Tablo 3) (61) (62).

Tablo 3: Balneoterapide özellikle içme kürlerinde kullanılan mineralli suların eşik değerleri

Sülfatlı sular	Litrelerinde en az 1200mg SO₄⁻²
Bikarbonatlı sular	Litrelerinde en az 1300mg HCO₃⁻
Kalsiyumlu sular	Litrelerinde en az 500mg Ca⁺²
Magnezyumlu sular	Litrelerinde en az 150mg Mg⁺²
Sodyumlu sular	Litrelerinde en az 500mg Na⁺
Klorürlü sular	Minimum konsantrasyonları henüz belirlenmemiştir.

2.2.1.2. TERMAL ÇAMURLAR (PELOİDLER)

Yunanca'da çamur anlamına gelen “pelos” kökünden türeyen peloidler, jeolojik ve/veya biyolojik olaylar sonucu oluşan, genellikle çamur banyoları veya çamur paketleri şeklinde prevantif, terapötik veya rehabilitatif amaçlı kullanılan, doğal olarak su içeren veya kuru olabilen organik veya inorganik maddelerdir (5) (63) (64). Peloidlerin kullanıldığı tüm tedavi yöntemleri ise “peloidoterapi” ya da “peloterapi” olarak adlandırılır (64).

Peloidler, doğada ince tanecikli halde bulunabilirler veya ön hazırlık işlemleri ile ufak-ince tanecikli hale getirilirler. Terapötik kullanım için çok sınırlı ön hazırlık işlemine tabi tutulan, farklı oranda organik ve inorganik madde içeren peloidler “öpeloidler”, fazlaca ön hazırlık işlemlerine tabi tutulan ve çoğunlukla inorganik maddelerden oluşan peloidler ise “parapeloidler” olarak adlandırılır (5) (64).

Kullanımları sırasında yeterli miktarda termal ya da düz su ile karıştırılarak uygun yoğunluk ve sıcaklığa getirilir, çamur banyoları veya paketleri şeklinde tıbbi tedavilerde kullanılırlar. Uygun yöntemlerle peloidlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri belirlenmeli ve daha sonra kontrol analizleri ile sürekli olarak denetlenmelidir (5).

Peloidler kaynak, nitelik ve bileşimlerine göre sınıflanırlar (Tablo 4) (63). Peloidler genel sınıflandırmada başlıca 4 ana gruba ayrılırlar (64).

1) Turbalar: Öpeloidlerin sedenter peloidler grubunda yer alır. Organik madde içeriği en yüksek olan, özellikle yüksek su bağlama kapasitene sahip, asit pH'da peloidlerdir. Boya maddeleri, hümitik asit ve rezorbe olabilen fitosteroller gibi biyolojik etkili çeşitli organik maddeler içerirler.

2) Şifalı bataklar: Öpeloidler arasında yer alan, organik madde içeriği bakımından farklılık gösteren, durgun sulardaki ufak tanecikli çökeltilerdir. Başlıca bitüminöz ve mineralli bataklar olarak iki gruba ayrılırlar. Mineralli bataklar, termomineral suların doğal olarak yeryüzüne çıktıkları (kaynaklandıkları) yerlerde oluşurlar. Bitüminöz bataklar daha çok organik madde içerirler.

3) Deniz ve delta balçıkları: Öpeloidler arasında yer alırlar. Deniz balçıkları (marin); gel-git olayına bağlı olarak deniz diplerinde oluşur, deniz suyuna benzer içerikte çözünmüş mineral içerirler. Delta balçıkları (fluviatil); akarsu deltalarında çöken inorganik sedimentlerdir.

4) Şifalı topraklar: Su topluluklarının dışında, ya ufalanma ile oluşan ufak tanecikli sedimentler ya da katı halde bulunan kayalardır. Fango, ton, volkanik tüf başlıca şifalı topraklar arasında sayılabilir. İnorganik madde içeriği en yüksek olan peloidlerdir. Tedavide, termomineral su ile karıştırılarak, paket şeklinde (peloma) belli vücut bölgelerine uygulanırlar.

Peloidler organik ve inorganik içerikleri açısından farklılık göstermektedir. Bu durum fiziksel ve termik özellikleri açısından önem taşımaktadır. Yukarıda sayılan gruplar içinde organik madde içeriği en fazla olan grup turbalardır. Dördüncü gruba doğru ilerledikçe mineral içerik artmaktadır. Mineral içerik azaldıkça su tutma kapasitesi ve dolayısı ile ısı tutma kapasitesi artmaktadır (64).

Tablo 4: Peloidlerin sınıflandırılması (63)

PELOİD TİPİ	JEOLJİK GENETİK GRUP
GEVŞEK KAYAÇLAR (EU-PELOİDLER)	
Turba	Çökme (Sedanter) Peloidleri
Lebermud, Torfmud, Kieselgur	Gölsel (Limnik) Peloidleri
Deniz Balçığı (Tuzlu Su Balçığı) Sapropel, Liman	Denizsel (Marin) Peloidler
Akarsu Balçığı	Nehrsel (Fluviatil) Peloidler
Bataklık Tipi Kaynak Sedimentleri (Sülfür, Kükürt, Ocker Bataklık)	Kaynaksal (Krenojen) Peloidler
Löss	Sürüklenme (Ölik) Peloidleri
Tüffitler*	Volkanik (Vulkojen) Peloidler
SERT KAYAÇLAR (PARA-PELOİDLER)	
Ton taşı*, Tonşisti*	Kil taşı
Mergel, Kreide, Kalk, Dolomit*	Kireç taşı
Tuff*, Fonolit	Volkanik Kayaç
<i>*Balneoterapi pratiğinde genellikle “Fango” diye anılır.</i>	

Peloidin terapötik amaçlardaki kullanımı, major olarak materyalin mineral kompozisyonu ve fizikokimyasal özellikleri ile ilişkilidir (65). Peloidin kalitesini, plastisitesindeki artış ve soğuma gücündeki azalma belirler. Peloidler bu özelliklerini belirli bir zaman sürecinde kazanırlar. Bu süreçte, çevresel koşullara bağlı olarak termofilik mikroorganizmaların artışı ve maddelerin farklılaşarak başkalaşıma uğraması rol oynar. Olgunlaşarak farklılaşma (matürasyon), peloidin türüne göre bir kaç aydan 1-2 yıla kadar sürebilir. Peloidin biyolojik aktivitesi, maturasyon işlemi sırasında oluşan canlı bakteriler ve bu bakterilerin metabolik ürünleriyle belirlenir. Viskozite ve soğuma hızı, peloid etkinliğinin önemli parametreleridir (64).

Peloidin cilde uygulanması esnasında, çamurun kayganlığı ve kullanım konforu önemlidir; kuvars ve feldspat gibi cildi törpüleyici, çizici mineraller açısından dikkatli olunmalıdır (64).

Çamur içeriğinde bulunabilecek asbestoz mineraller, serbest silika ve Fe-oksihidroksidler bazı riskler taşıyabilir. As, Cd, Hg, Pb, Se, Ti, vb. zararlı kimyasal elementler ayrıışarak maturasyon sıvısında çözünebilir. Peloidoterapi sırasında zararlı uçucu radyoaktif iyonizasyon oluşabilir (64).

2.2.1.3. PELOİDOTERAPİ YÖNTEMLERİ

Peloidoterapi, peloidlerin banyo, paket, tampon, yoğurma ve maske şeklinde uygulanmalarıdır. Peloidlerin ısı kapasiteleri yüksek, ısı iletimleri yavaştır ve bu ısı iletimi sadece kondüksiyon yoluyla gerçekleşir. Mineralli sulardan farklı olan bu özellikleri sebebiyle peloidler daha yüksek sıcaklıklarda ve daha uzun sürelerde uygulanabilirler.

Tedavi amacıyla banyo ve paketleme şeklinde uygulanabilirler. Tam ve yarım peloid banyoları 39-40°C’de ve 15-20dk süreyle uygulanırken oturma banyosu ve ekstremitte banyolarında sıcaklık 44°C’ye çıkarılabilir. Banyo uygulamaları daha çok turba tipi peloidlerle sınırlıdır.

Paket tarzı uygulama en sık uygulama yöntemidir. Bu amaçla en sık bitümünöz veya mineralli bataklar, deniz ve delta balçıkları ve termomineral suyla karıştırılmış şifalı topraklar kullanılır. Uygulamalar olanaklı ise ve endikasyon varsa termomineralli su banyoları ile kombine ya da dönüşümlü olarak yapılabilir. Paketlemeler lokal veya genel olabilir. Lokal uygulamalarda 20-30 dakika kadar ve 42-50°C sıcaklıklarda uygulanabilir. Uygulama hastanın durumuna göre her gün ya da 2-3 günde bir şeklinde düzenlenebilir.

Bir kaplıca küründe tam banyo ve tam paket çamur uygulamaları genellikle 10 kez, yarım ve ekstremitte banyoları ve lokal paket uygulamaları ise ortalama 15 kez yapılır.

Özel bir teknik olarak rektal ve vajinal peloid uygulamaları da yapılmaktadır. Bu tamponlar uygun oranda su ile karıştırılmış ve sterilize edilmiş peloidden (daha çok turbalardan) yapılırlar. Vajinal peloid uygulamaları 45-52°C ve 15-30dk süreyle yapılmaktadır. Bunu mineral ya da düz su ile yapılan vajinal duş izler. Kür günde bir kez olmak üzere 20 uygulama ile tamamlanır.

Diğer bir özel peloidoterapi yöntemi ise el ile peloid yoğurma egzersizidir. Bu yöntemde 20°C sıcaklıkta peloid, özellikle el tutulumlu dejeneratif ya da inflamatuvar artritler veya posttravmatik sorunlarda kullanılır.

Son yıllarda giderek yaygınlaşan bir peloid uygulaması da peloid maskeleridir. 20-25°C sıcaklıktaki peloid yüze, ekstremitelere ya da belirlenen lokalizasyona ince bir tabaka halinde (1mm’den daha az bir kalınlıkta) sürülür ve 30 dk uygulanır.

En sık kullanılan peloid uygulamaları tablo 5’de verilmiştir (5) (7).

Tablo 5: En sık kullanılan peloid uygulamaları (5)

Uygulama Biçimi	Uygulama Sıcaklığı (°C)	Uygulama Süresi (dk)	Haftalık Uygulama Sayısı	Kürde Uygulama Sayısı	Kullanıldığı Hastalıklar
Tam Banyo	40-42	15-20	2-3	8-10	Romatizmal hastalıklar, posttravmatik, postoperatif, ortopedik lezyonlar, jinekolojik hastalıklar, bazı GIS (gastrit, kolesistit vb) ve ürogenital (prostatit, salfenjit vb) hastalıklar
Yarım Banyo	40-42	10-25	2-3	10-12	
Ekstremitte veya Oturma Banyosu	40-44	15-30	3-4	12-16	
Tam Paket	38-42	15-25	2-3	8-10	
Bölgesel Paket	40-50	15-30	3-6	12-16	
Eklem Paketi	40-52	15-30	3-6	12-16	İnflamatuvar romatizmal hastalıklar
El Yoğurma	20-25	20-30	3-6	12-16	
Tampon (Vajinal, Rektal)	45-52	15-30	3-6	12-24	Jinekolojik ve ürolojik hastalıklar
Maskeler (yüz, vücut, lokal)	25-30	30-45	3-6	6-12	Dermatolojik hastalıklar, kozmetolojik kullanım

Peloid uygulamasından sonra ılık (37-38°C) bir duş ile vücut çamurdan temizlenir. Çamurun temizlenmesinden sonra hasta hemen kurulanır ve 30-60 dk süreyle dinlenir.

Bundan sonra hasta hafif bir yürüyüşe çıkabilir ya da kür programına göre masaj veya egzersiz programına alınır. Çamur tedavisi, egzersiz için en iyi hazırlayıcıdır. Çünkü doku ve kasları daha yumuşak ve esnek hale getirir. (5) (7).

2.2.1.4. PELOİDLERİN ETKİ MEKANİZMASI

Çamur paketi uygulamalarının etki mekanizması henüz tamamen bilinmemektedir. Elde edilen net etkinliğin, termomineralli su banyolarının etkilerine benzer şekilde muhtemel olarak mekanik, termal, kimyasal faktörlerin kombinasyonu ile ortaya çıktığı bildirilmektedir (63) (66).

Mekanik etkiler; termomineralli su banyolarının etki mekanizmasında olduğu gibi hidrostatik basınç, kaldırma kuvveti, viskoziteye bağlı ortaya çıkar. Yüksek kaldırma gücü sonucu oluşan ağırlıksızlık, kas spazmının çözülmesine ve ağrının

azalmasına neden olur. Peloid banyolarındaki yüksek viskozite, kişinin banyo ortamındaki hareketine karşı direnç oluşturur. Aktif rezistif hareketlerin endike olduğu bazı durumlarda bu yüksek sürtünme direnci hareket tedavisinde kullanılabilir.

Peloidlerin termik özellikleri, termomineral sulardan farklıdır. Sıvı ortamda ısı transferi konveksiyon ve kondüksiyon yoluyla olurken peloid banyolarında kondüksiyon yolu ile gerçekleşir. Peloidlerin spesifik ısı tutma kapasitesi yüksek, ısıyı iletme özellikleri düşüktür. Zayıf termik kondüktivitesi ısı kaybının yavaş olmasına yol açar. Konveksiyon pratik olarak sıfır kabul edildiğinden termoterapi için ideal koşulları oluştururlar. Termomineral banyolarda termoindifferan nokta 35°C iken, peloid uygulamalarında bu değer 38°C civarındadır. Bu yüzden peloidler termal sulara göre daha yüksek sıcaklıklarda kullanılabilir (63) (64) (66) (67).

Çamur tedavisinde kimyasal faktörler önemli rol oynamaktadır. Ağrı kesici etkinliğin, muhtemelen inflamatuvar cevapta rol oynayan bio-humoral mediyatörler üzerine etkisi ile gerçekleşen, spesifik anti-inflamatuvar mekanizma ile gerçekleştiği öne sürülmüştür (68).

Çamurların kimyasal birleşiminde bulunan bazı maddelerin, çamurun etkilerine katkıda bulunabilecekleri, ancak spesifik etki mekanizmalarının net olmadığı bildirilmiştir. Bunlar arasında; çamurun matürasyon süresince mikroorganizmalarca üretilen, anti-inflamatuvar bileşik sulfoglikolipid, düz kas hücrelerinin kontraktıl aktivitesi üzerine stimulan etki gösteren, suda çözünür bileşenler olan fulvik ve humik asit, ve kimyasal etkinlikleri olduğu kabul edilen gallik, vanilik ve protokateşik asit deriveleri sayılabilir (69) (70).

Çamur tedavisinin, kıkırdak enflamasyonu ve doku yıkımına neden olan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α seviyelerinde azalmaya yol açtığı, prostaglandin E₂ (PGE₂), lökotrien B₄ (LTB₄) gibi inflamatuvar mediatörlerin plazma düzeylerini inhibe ettiği, hipotalamo-hipofizo-adrenal yolağı aktive ederek ACTH, adrenokortikal hormonlar ve endojen opioidlerin (kortizol, β endorfin ve kıkırdak koruyucu insülin benzeri büyüme faktörü-1) üretiminde artışa neden olduğu ve bu mekanizmalarla anti-inflamatuvar ve analjezik etkiler gösterdikleri bildirilmiştir (70) (71).

Deride, keratinositlerce UV ve termal uyarılara cevap olarak bir çok endorfin için prekürsör olduğu bilinen pro-opiomelanokortin (POMC) sekrete olmaktadır. Bu bulgu, deride termal uyarılar ile meydana gelen değişimlerin, hastanın emosyonel

durumu ve ağrı eşiğinde önemli rol sahibi olabileceğini göstermektedir. Buna, β endorfinin immun-modulator etkileri eklendiğinde, kaplıca tedavisi ile psiko-nöro-endokrin sistem arasındaki yakın ilişki hipotezinin güçlendiği öne sürülmektedir (66).

Çamur tedavisinin, cilt kan dolaşımına etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, uygulama yerinde kan akımında artış saptanmış, inflamatuvar mediyatörler ve ağrı oluşturan maddelerin bu yol ile uzaklaştırılması sonucunda analjezik ve anti-inflamatuvar etkilerin sağlanabileceği bildirilmiştir (70).

Bir grup çalışmada ise, çamurun içinde bulunan ve cilt yoluyla emilen sülfür minerallerinin, OA gibi romatizmal hastalıkların tedavisinde muhtemelen oksidatif kıkırdak hasarına karşı antioksidan stratejilerde önemli rol sahibi oldukları, analjezik ve anti-inflamatuvar etkiler meydana getirdikleri bildirilmiştir (70) (71).

Çamur banyolarının, serbest radikallerle oluşturulan toksisiteye karşı hücrenin esas savunmasını yapan glutatyon peroksidazın serum düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (70).

Çamur tedavilerinin eklem kıkırdığı üzerinde koruyucu etkilerinin olduğu, osteoklast aktivitelerini suprese etmeden, osteoblastları aktive ettikleri bildirilmiştir. Eklem hastalıklarında kartilaj degradasyonunda önemli role sahip plazma matriks metalloproteinaz-3 (MMP-3) düzeylerinin çamur banyo tedavisi gören OA'lı hastalarda belirgin olarak düşüş gösterdiği bildirilmiştir (66) (70).

Çamur uygulamalarının inflamatuvar süreçlerdeki gerçek etkisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır (72). Çeşitli araştırmalarda, çamur tedavisinin çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin üretimini etkileyerek ve iltihabi reaksiyonlara düzenleyerek anti-romatizmal etki gösterdiği bulunmuştur. Özellikle, son zamanlarda osteoartritli hastalarda termomineral su ile banyo ve çamur paketi tedavisi prostaglandin E₂, lökotrien B₄ (73), interleukin 1 β (74) (75), tümör nekroz faktör- α (74) (76) ve metalloproteinaz-3 (77) dolaşımdaki düzeylerinde azalma, aynı zamanda antioksidan savunmada artış (78) gösterilmiştir. Bunların kıkırdak homeostasis üzerinde koruyucu etkisi olduğu (76) (79) ve bu koruyucu etkilerin uzun dönem etkilerinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, çamur banyoları endorfin ve enkephalin gibi opioid peptidlerin, serum düzeylerinde artışa neden olan bir nöroendokrin reaksiyon yaratması, kaplıca tedavisindeki kısa süreli analjezik etkilerini açıklayabilir (80).

Çamur paketi uygulama sırasında organik madde veya mineraller deri yoluyla emilerek kimyasal etki oluşturduğu tahmin edilmekle beraber bu konuda çok az kanıt vardır. İn vitro bir çalışmada; aköz çamur ekstrelerindeki maddelerin, insan derisinden, düz kas dokusunun spontan kasılma aktivitesini etkileyebilecek düzeylerde geçişinin tespit edildiği bildirilmiştir. Diz OA'lı hastalarda direk çamur uygulamasının klinik etkinliğinin, naylon kaplı çamur paketi uygulamasına göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, çamurun kimyasal özelliklerinin çamur tedavisinin yararlı etkisine katkısını vurgulamaktadır. Fakat optimal tedavi cevabı için, hangi elementlerin esansiyel olduğu ve bu elementlerin ideal konsantrasyonları halen belirsizliğini korumaktadır (66) (68) (69) (81) (82).

Odabaşı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (69); çamur paketi tedavisinin diz osteoartriti olan hastalarda etkisi ve oluşan etkilere kimyasal faktörlerin katkısının bulunması amacı ile randomize kontrollü bir çalışma yürütülmüştür. Hastalar 2 gruba ayrılarak, çamurun termik etkisinin aynı olması sağlanarak, 1. gruba cilde doğrudan çamur uygulaması yapılırken ve 2. gruba ise cilde temas etmeyecek şekilde naylonla çevrilerek çamur uygulanması yapılmış. Her iki uygulamada da çamur 30 dakika süreyle, 43°C'de uygulanmış. Hastaların değerlendirilmeleri; tedavi öncesi ve sonrası ve 24. haftaya kadar 4 haftada bir olmak üzere, vizüel analog skala (VAS) ile hastanın ağrı değerlendirmesi, Western Ontario and Mc Master Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), hastalık şiddetinin hastalar ve hekimler tarafından değerlendirildiği indeksler ve analjezik tüketimi sorgulaması ile yapılmış. Ağrı (VAS), WOMAC, hastalık şiddetinin hastalar ve hekimler tarafından değerlendirildiği indeks parametrelerindeki değişim ile minimal klinik anlamlılık (MCII) gelişim ölçeğine göre; çamur paketlerinin cilde doğrudan temas ederek uygulanmasının daha üstün olduğu gösterilmiş. Ayrıca bu grupta analjezik kullanımı daha düşük bulunmuş. Çalışmanın sonucunda; çamurun kimyasal yapısının tedavinin yararlılığına etkisi gösterilmiştir (69).

Mazzulla ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (83); çamurun içinde bulunan sülfürün cilt matriksinde karoten, vitaminler ve fitosterollerini açığa çıkardığı ve bunun sonucunda antiinflamatuvar etki meydana geldiği belirtilmektedir.

İtalya'da Bellometti ve arkadaşları; çamur paketi tedavisinin anti inflamatuvar etkilerini ortaya koymak amacıyla; termal çamur tedavisinden sonra prostoglandin ve lökotrienin serum seviyelerini değerlendirdikleri bir çalışma yapmışlar (73). Bu

çalışmada; çamur paketi tedavisi alan 31 katılımcıdan terapi öncesi ve sonrasında kan örnekleri alınarak, bu örneklerde prostoglandin E2 ve lökotrien B4 seviyeleri ölçülmüş. Sonuçta alınan tüm örneklerde; çamur paketi uygulaması sonrasında, prostoglandin E2 ve lökotrien B4 seviyelerinin, birbiriyle korelasyon göstermeyen bir biçimde azaldığı gösterilmiş (73).

Bellometti ve arkadaşlarının bir diğer çalışmada (79), artritlik hastalarda, çamur banyosu terapisinin, nitrik oksit, myeloperoksidaz (MPO) ve glutatyon peroksidazın (GSH peroksidaz) serum seviyeleri üzerindeki etkilerini göstermeyi amaçlamışlar. İnflamatuvar süreçte ve kartilaj kaybında önemli rol alan nitrik oksit (NO) seviyelerinin; inflamatuvar artritlerde hastalık aktivitesi ile bir korelasyon gösterdiği, uygun indükleyici (endotoksin ve sitokin gibi) faktörlerin varlığında, artiküler kartilajdan çok miktarda NO üretimi yapıldığı bilinmektedir. İnflamatuvar süreçte aynı zamanda nötrofiller de rol oynamaktadır ve nötrofillerin bir bileşeni olan (MPO) seviyeleri inflamasyonun yoğunluğu ile ilişkilidir. Çamur uygulamasının, kartilaj hasarına neden olan ana sitokinleri etkilediği bilindiği için, bu çalışmada, çamur paketi tedavisinin etki mekanizması ile NO ve MPO'nun bir ilişkisi olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmaya 37 artritli hasta dahil edilmiş, bu hastalar 2 gruba randomize edilmiştir; 19 hasta içeren gruba çamur banyosu verilirken, 18 hasta içeren diğer gruba banyo tedavisi verilmiştir. Tedavi öncesi ve bitiminde alınan kan örneklerinde NO, MPO ve GSH peroksidaz seviyelerine bakılmış, sonuçta; her iki grupta da MPO ve NO'nun istatistiksel olarak anlamlı seviyede azaldığı gösterilirken, grupların hiçbirinde GSH peroksidaz seviyelerinde artış gösterilmemiştir. NO, MPO ve GSH peroksidaz serum seviyeleri arasında bir korelasyon bulunmamış. Buna göre çamur banyosu tedavisinin; kartilaj homeostazı ve inflamatuvar süreçteki olumlu etkilerini, NO'ı etkileyerek ve MPO'yu azaltarak ortaya çıkardığı öne sürülmüştür. GSH peroksidaz diğer biyokimyasal belirteçlerin azalması ile korele bulunmadığından, çamur banyosu tedavisinin farklı bir etki mekanizması olabileceği söylenmiştir (79).

Çamur uygulamasını immün sistem, inflamasyon üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmaların çoğu osteoartritli hastalar üzerinde yapılmıştır (66). Bu çalışmalardan bazılarının sonuçlarını şöyledir; OA'li hastalar üzerinde yapılan iki farklı çalışmada; 41° C'de hazırlanmış çamur tedavisinin IL-1beta ve TNF alfa salınımını azalttığı gösterilmiştir (76) (84). Yine OA ve FMS hastalarında; çamur uygulamalarının

PGE-2 ve LTB-4'ün dolaşımdaki seviyelerinde azalma yarattığı gösterilmiştir (73) (85). Çamur tedavisi altındaki OA hastalarında dolaşımdaki NO seviyelerinde azalma gösterilmiştir (79). Çamur tedavisi alan OA hastalarında; dolaşımdaki IGF-1 (insuline like growth factor-1) seviyelerinde artış gösterilmiştir (86).

2.2.1.5. PELOİDOTERAPİ ENDİKASYONLARI

Peloidoterapi; hastalığın aktivitesine, hastanın durumuna göre hasta için düzenlenmiş olan tedavi programı içinde verilir. Peloidoterapi; diğer balneolojik uygulamalar ile beraber vücudun çeşitli sistemleri ile ilgili bazı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (tablo 6) (87).

Tablo 6: Sistemlere göre peloidoterapi endikasyonları

Lokomotor Sistem Hastalıkları
• RA • Osteoartritler • Fibromyalji • Ankilozan spondilit • Psoriatik artrit
Cilt Hastalıkları
• Psöriasis • Akne • Dermatozlar
Gastrointestinal Sistem Hastalıkları
• Obesite • Karaciğer-safra kesesi hastalıkları
Böbrek ve İdrar Yolları Hastalıkları
• Kronik prostatit • İdrar yollarının fonksiyonel bozuklukları
Jinekolojik Hastalıklar
• Genital organların kronik inflamasyonları (örn: pelvik inflamatuvar hastalık) • Hipo - hipermenore, amenore • Korpus luteum yetmezliği • İnfertilite • Dismenore • Post operatif yapışıklıkların önlenmesinde

2.2.1.6. PELOİDOTERAPİ KONTRENDİKASYONLARI

Uzman bir doktorun yönlendirmesi söz konusu olmadığı takdirde, aşağıdaki durumlarda peloidoterapi uygulanmamalıdır:

- Akut enfeksiyonlar
- Endometriozis
- Genital tüberküloz
- Gebelik
- Morfolojik bozukluklara bağlı menoraji ve metroraji
- Malign ve benign tümörler
- Ciddi varis ve tromboz
- Dekompense kalp ve dolaşım hastalıkları (87).

2.2.2. RA'DE PELOİDOTERAPİ VE PELOİDOTERAPİ+BALNEOTERAPİ

Çamur tedavisinin balneoterapinin diğer modaliteleri ile kombinasyon tedavisi şeklinde uygulandığında; RA, PsA, fibromyalji ve osteoartrit gibi hastalıkların semptomları üzerinde iyileştirici etki sağladığı gösterilmiştir (82).

Artritli hastalarda balneoterapinin etkinliğine ilişkin çalışmaların incelendiği Cochrane derlemesinde (2), bazı yazarlar balneoterapinin; ekleme binen yükün azalması, relaksasyon, kas fonksiyonunda artış, genel durumda iyileşme gibi biomekanik değişikliklerle ilgili etkili olduğunu düşünürken diğerleri; diürezde ve hemodilüsyonda artış gibi fiziksel bir takım değişiklikler üzerinden etkili olduğunu savunmaktadır. Bununla birlikte kaplıca çevresine bağlı meydana gelen psikolojik etkilerin varlığı da, etkisi olabilecek faktörler arasında sayılmaktadır. 2003 yılında; RA'de balneoterapinin incelendiği bu derlemede, veritabanları aralık 2006'ya kadar izlenerek; RA'in balneoterapideki etkinliğini göstermek amacıyla, toplamda 412 hasta içeren 7 çalışma dahil edilmiştir. Dahil edilme kriteri olarak; balneoterapinin diğer herhangi bir yöntemle karşılaştırıldığı ya da diğer gruba bir girişim yapılmaksızın karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmaların alınması belirlenmiştir. Tüm çalışmalarda hastalar; ACR kriterleri ile RA tanısı almış olan hastalardan seçilmiştir. Dahil edilen çalışmaların hiçbirinde "intention to treat analiz" yapılmamış. Sadece iki çalışmada gruplar arasındaki etkilerin karşılaştırılması yapılmıştır. Dahil edilen

çalışmaların biri hariç (Hall 1996) hepsinde mineralli banyo uygulaması yapılırken, birinde (Suknik 1990b) kombinasyon halinde çamur paketi uygulaması da yapılmıştır. Tüm hastalar çalışma sırasında rutin medikal tedavilerine devam etmişlerdir. Bir çalışmada (Hall 1996) standardize edilmiş egzersiz tedavisi uygulanırken, bir çalışmada (Yurtkuran 1999) ise relaksasyon egzersizlerine izin verilmiştir. İki çalışma (Suknik 1990b, Suknik 1995) tedavi almayan bir kontrol grubu içerirken, bir çalışma (Yurtkuran 1999) ilaç tedavisi almakta olan bir kontrol grubuna sahiptir. Tüm çalışmalarda, ağrı ve fonksiyon ile ilgili sonuç değerlendirme ölçümleri kullanılmıştır. Kullanılan çoğu değerlendirme ölçütü EULAR’da belirlenen ölçütler dışında kalırken, nadir de olsa, sabah tutukluğu süresi, 15 metre yürüme zamanı, el sıkma gücü, Ritchie indeksi, hasta ve doktorun hastalık şiddetini değerlendirmesi ve laboratuvar değerlendirmelerine de bakılmıştır. İki çalışmada (Franke 2000, Hall 1996) yaşam kalitesi değerlendirmeleri kullanılmıştır. Tüm çalışmalar tek ya da çift kör yapılmış ve izlem süreleri genellikle 3 ay olarak belirlenmiştir. Sadece bir çalışmada, 6 aylık izlem gerçekleştirilmiştir. Çalışmaların 6’sında (Franke 2000, Hall 199, Suknik 1990a, Suknik 1990b, Suknik 1995, Yurtkuran 1999) değerlendiricinin kör olduğundan bahsedilirken, 3 çalışmada (Elkayam 1991, Franke 2000, Suknik 1990a) ise hastanın kör olduğu belirtilmiş, fakat hiçbirinde körlüğün başarısı değerlendirilmemiştir. Güvenlik ve yan etkiler çalışmalardan sadece birisinde değerlendirilmiştir (Yurtkuran 1999), bu çalışmada sadece bir hastanın baş ağrısı şikayeti geliştiği kaydedilirken, diğer tüm yan etkilerin siklosporin A verilen kontrol grubunda ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bu derlemede analiz edilen çalışmaların sonuçlarının değerlendirilmesi ile RA’li hastalarda 8 hafta boyunca mineralli su ile balneoterapi uygulamasının, ilaç tedavisi ile karşılaştırmaları ile balneoterapi tedavisinin etkinliğine dair “**gümüş seviyede**” kanıt olduğu söylenmiştir. Bununla birlikte balneoterapinin ilaç verilmeyen gruplarla karşılaştırılması ya da balneoterapinin diğer formları ile karşılaştırılması ile, balneoterapinin etkinliğine dair yeterli düzeyde kanıt bulunamamıştır. Bu derlemede değerlendirilen çoğu çalışmanın metodolojik kalitesinin yeterli düzeyde düzeyde olmadığı da ayrıca belirtilmiştir. Ayrıca çalışmaların heterojenitesi de balneoterapinin etkilerini anlamayı zorlaştıran bir diğer faktör olarak nitelendirilmiştir. Bunlara ek olarak; balneoterapi tedavisi ile birlikte hastanın çalışmaması, ortam değişikliği, fiziksel ve mental relaksasyon gibi değişikliklerin de sonuçları etkileyebileceği üzerinde durulmuş ve tüm bu sıralanan nedenler nedeniyle balneoterapinin etkinliği ile ilgili

kesin bir sonuç belirtilmesinin çok zor olduğu belirtilmiştir (2). *(Seviyeleme için kanıt dayalı romatolojide (2004) kullanılan ve kas iskelet grubu tarafından önerilen seviyeleme sistemi kullanılmıştır. **Gümüş:** Tedavi ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı non randomize kohort çalışması ya da iyi kalitede vaka kontrol çalışması.)*

2005 yılında Nasermoaddeli ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede (6); (Franke 2000, Elkayam 1991, Sukenik 1990, Sukenik 1995) çalışmaları değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan Sukenik 1990, 1995 ve Elkayam 1991 çalışmaları AA sınıfı olarak değerlendirilirken, Franke 2000 çalışması ise Ba sınıfı olarak değerlendirilmiştir. *((Kanıt düzeyi; **A:**etkili, **B:**büyük olasılıklı etkili, **C:** etkili olabilir), (Çalışma dizaynı; **A:** iyi dergide yayınlanan randomize klinik çalışma, **a:** sıradan bir dergide yayınlanan randomize klinik çalışma, **B:** iyi dergide yayınlanan non-randomize klinik çalışma, **b:** sıradan bir dergide yayınlanan non-randomize klinik çalışma))*(6)

RA’de ilaç dışı tedavileri değerlendirmek amacıyla yapılmış ve toplam olarak 1819 makalenin gözden geçirildiği bir çalışmada (88); balneoterapi RA tedavisi için, “adjuvan, ilaç dışı tedaviler” grubunda sınıflandırılmıştır ve yine aktif ve pasif fizyoterapi tekniklerine ek olarak özellikle de ekleme binen yükün ortadan kaldırılması istenen durumlarda tedavide yer almasının uygun olduğu söylenmiştir. Balneoterapinin fonksiyonel kapasite üzerinde ve birçok yaşam kalitesi kriteri üzerinde kanıtlanmış etkileri olduğu **(kanıt 2 düzeyi)**, bununla birlikte, ağrı, kas gücü, aerobik kapasite üzerinde daha önce de söylendiği üzere iyileşmeler olması ile beraber bu etkilerin grup karşılaştırmalarında çelişkili olduğu üzerinde durulmuştur **(kanıt 4 düzeyi)**. Bu derlemede, inflamatuvar alevlenmenin çözülmeye başladığı aktif RA’de; hareketin fonksiyonunu geri kazanmak ve fiziksel aktivite seviyesini iyileştirmek amacıyla balneoterapi verilebileceği belirtilmiştir. Stabil seyirli RA’de ise; uzun süredir devam eden RA tedavisinde fonksiyonel gerilemenin yavaşlatılması, aktivite seviyesinin iyileştirilmesi günlük aktivitelerin kolaylaştırılması amacıyla balneoterapi verilebileceği söylenmiştir. Stabil seyirli RA hastalarında komplikasyonların varlığında ise; primer hedefin günlük işlevlerde düzelme sağlamak olduğu ve yine bu amaçla kaplıca tedavisi verilebileceğine değinilmiştir. Sonuç olarak stabil veya uzun süreli non-progresif RA’de analjezik ve fonksiyonel faydaları olan bir yöntem olarak değerlendirilmiştir.**(Kanıt düzeyi 1: Major biasları olmayan yüksek güçlü randomize kontrollü çalışmalar ve/veya randomize kontrollü çalışmaların meta analizi) (Kanıt düzeyi 2: Orta dercede kanıt düzeyi: bazı biasları olan randomize kontrollü çalışmalar veya şüpheli metodoloji**

izlenen metaanalizler, iyi düzenlenmiş non randomize veya kohort çalışmaları) (Kanıt düzeyi 3: Vaka kontrol çalışmaları) (Kanıt düzeyi 4: Vaka çalışmaları) (88).

2009'da randomize kontrollü klinik çalışmalarda balneoterapinin etkilerinin değerlendirildiği bir derlemede (89); 4 RA çalışması derlemeye dahil edilmiştir (Franke 2000, Elkayam 1991, Sukenik 1990, Sukenik 1995). Franke ve arkadaşlarının 60 hasta üzerinde yaptığı çalışmada; bir grup radon ve karbondioksit içeren balneoterapi alırken, diğer grup doğal olmayan artifisyel karbondioksitli su ile tedavi almışlar. Sonuçta ağrı yoğunluğu ve artrit etki ölçüm skalasında (Arhritic Impact Measurement Scale, AIMS) 6 ay sonra yapılan ölçümlerde, doğal radon ve karbondioksitli banyo olan grupta anlamlı üstünlük gösterilmiştir. Sukenik ve arkadaşlarının 36 hasta ile yaptıkları çalışmada; gruplardan birine (n:9) günlük Ölü Deniz banyosu, grup 2'ye (n:9) günlük sülfür banyosu, grup 3'e (n:10) kombinasyon şeklinde Ölü Deniz + sülfür banyosu verilmiş. Grup 4'e ise (n:8) kontrol grubu olarak kabul edilmiş. Grup 1, 2 ve 3'de sabah tutukluğunda anlamlı azalma gösterilmiş, bu iyileşme sadece grup 3'de 3 ay sürmüştür. 15 metre yürüme testinde; 3. ayda grup 3'de anlamlı iyileşme gösterilmiştir. El sıkma testinde; grup 1-2-3'de 1. ayda anlamlı iyileşmeler gösterilmiştir. 3 ay boyunca iyilik hali sadece grup 1'de gösterilmiştir. Günlük yaşamdaki iyileşme her 3 grupta da 3. aydaki ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hastanın kendi değerlendirmesinde en iyi sonuçlar grup 1 ve 3'de tespit edilmiş fakat bu iyilik durumu 1 aydan uzun süre devam etmemiştir. Aktif eklemlerin sayısı ve Ritchie indeksindeki iyileşmeler grup 1 ve 2'de 3. ayda tespit edilmiştir. Effüzyonu olan eklem sayısındaki azalma ise 3 ayda ve sadece 3. grupta gösterilmiştir.

Elkayam ve arkadaşlarının RA'li hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, grup 1 (n:19) günlük mineral banyo alan, grup 2 (n:22) ise günlük düz su tedavisi alan grup olarak belirlenmiştir. Her iki gruptaki suyun sıcaklığı da 38 °C ve verilme süresi 20 dakika olarak tespit edilmiştir. Sonuçta grup 1'de el sıkma gücünde 3 ay devam eden bir iyileşme gösterilmiştir. Her 2 grupta da Ritchie indeksinde, tedavi sonrasında 2. haftadan 8. haftaya kadar devam eden geçici iyileşme saptanmıştır. Sabah tutukluğu, 15 metre yürüme testi, laboratuvar parametrelerine bağlı hastalık aktivitesinde anlamlı bir iyileşme gösterilmemiştir.

Son olarak Sukenik ve arkadaşlarının RA'li hastalar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada; grup 1 (n:10) 2 hafta boyunca çamur paketi ile tedavi almış, grup 2 (n:10) 2

hafta boyunca her gün sülfür banyosu almış, grup 3 (n:10) çamur paketi ve sülfür banyosu tedavisi almıştır, grup 4 (n:10) ise kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda da sabah tutukluğunun 3. ayda; 3. ve 4. grupta iyileştiği, 15 metre yürüme zamanının ve el sıkma gücünün 1. ayda grup 1, 2 ve 3’de düzeldiği, PIF’lerin çapının 3. ayda grup 1, 2 ve 4’de anlamlı olarak azaldığı, günlük yaşam aktivitelerinin; 3. ayda 1. ve 4. grupta iyileşme gösterdiği, hastalık şiddetinin hastanın değerlendirmesinde; 3. ayda grup 1, 2, 3’de anlamlı iyileşme olduğu, aktif eklem sayısında; 3. ayda grup 1-2-3’de azalma olduğu, Ritchie indeksinin 3. ayda grup 1, 2, 3, 4’de anlamlı olarak düzelme gösterdiği rapor edilmiş. Sonuç olarak, bu sıralanan çalışmaların incelenmesi ile balneoterapinin RA’deki klinik düzelme ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (89).

2011’de yayınlanan ve RA’de kullanılabilecek fizyoterapi yöntemlerinin değerlendirildiği bir derlemede (90); balneoterapinin; aktif ve pasif fizyoterapi girişimlerine ek olarak ve özellikle eklemlere yük binmesinin istenmediği durumlarda kullanılmasının önerildiğinden bahsedilmiştir (90).

2012 yılında yayınlanan bir başka derlemede (91); Ölü Denizde çeşitli romatolojik hastalıkların tedavisi üzerine yapılmış çalışmalar incelenmiştir. Bu derlemede; RA üzerinde yapılan 5 çalışma ele alınmış (Suknik (1995), Suknik (1992), Suknik (1990-a), Codish (2005), Suknik 1990-b). Bu derlemenin sonucunda; RA tedavisinde, Ölü Denizde verilen balneoterapi için **B seviyesinde** ve **sınıf 1** kanıt olduğu, sülfürlü balneoterapi için yine **B seviyesinde** ve **sınıf 1** kanıt olduğu, Ölü Deniz çamuru için ise **A seviyesinde** ve **sınıf 1** kanıt olduğu ve bu tedavi modalitelerinin RA için yararlı olduğu belirtilmiş. ((*Kanıt ve tavsiye gücü değerlendirmesinde; (Kanıt seviyesi: A: birden fazla randomize kontrollü çalışma ya da meta analiz, B: bir randomize kontrollü çalışma ya da iyi tasarlanmış non randomize kontrollü çalışma, C: uzman konsensusu (vaka raporları, retrospektif seriler, uzmanın kendi deneyimlerine dayanan)*) (**Öneri gücü: Sınıf 1:** verilen tedavinin yararlı ve etkili olduğu ile ilgili kanıt ya da genel uzlaşma varlığı, **Sınıf 2:** verilen tedavinin yararlı ve etkili olduğu ile ilgili şüpheli kanıt varlığı ya da genel uzlaşmanın olmaması, **Sınıf 2a:** tedavinin yararlı ve etkili olabileceği ile ilgili düşünce ya da kanıt olması, **Sınıf 2b:** kanıt ya da düşünce ile tedavinin yararlı ya da etkili olabileceği zayıf olarak ortaya konmuş, **Sınıf 3:** verilen tedavinin yararlı ya da etkili olmadığı hatta bazı durumlarda zararlı olabileceği yönünde kanıt ya da genel fikir birliği olması durumu))(91)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı polikliniğinde izlenen ve 2010 ACR/EULAR klasifikasyon kriterlerine göre RA tanısı almış 56 hasta dahil edildi. Çalışma için İstanbul 2 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Hastalar peloidoterapi (n:29) ve kontrol (n:27) gruplarına randomize edildi. Anabilim dalı hidroklimatoloji tedavi biriminde gruplardan birine; süregelen medikal tedavilerine ek olarak, 2 hafta süreyle (hafta içi 5'er gün) peloidoterapi verilirken diğer gruba peloidoterapi verilmeden ayaktan izlem yapıldı. Birinci gruptaki hastalara; 10 gün, günde 20 dakika olmak üzere, hastalığına ilişkin tutulumu olan ilgili eklem ya da eklemlere (omuz, dirsek, el bileği, el, diz, ayak bileği, ayak) 40-42 °C sıcaklıkta kil niteliğinde mineralli su ile karıştırılarak hazırlanmış peloid (Pelomin) uygulaması yapıldı. Uygulamanın; tutulumu olan, seçilmiş, 1-4 eklem bölgesi için yapılması kararlaştırıldı. İkinci gruptaki hastalar peloidoterapi verilmeksizin süregelen medikal tedavileri ile takip edildiler. Hastaları değerlendirecek olan hekimin; hasta gruplarından habersiz olması sağlandı. Hastaların; tedavi öncesi (0. hafta, 1. ölçüm), sonrasında (2. hafta, 2. ölçüm), tedavi sonrası 1. ayda (3. ölçüm) ve tedavi sonrası 3. ayda (4. ölçüm); ESR, CRP, hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve açlık kan şekeri ölçümleri yapıldı. Ayrıca tüm hastalar belirlenen bu zamanlarda; Ağrı (VAS), Hastanın Global Değerlendirmesi (VAS), Hekimin Global Değerlendirmesi (VAS), Health Assessment Questionnaire (HAQ), Disease Activity Score (DAS 28) değerlendirme ölçütleri kullanılarak değerlendirildiler. Sonuçların istatistiksel analizi hasta gruplarının aldığı tedavilerden habersiz biyoistatistik uzmanı tarafından yapıldı.

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ:

1. Yaş aralığı 25-70 yaş
2. 2010 ACR/EULAR kriterlerine göre RA olarak klasifiye edilmiş
3. 6 ay ve daha uzun süredir DMARD kullanan
4. 6 ay ve daha uzun süredir düzenli DMARD kullanımına karşın en az bir eklem bölgesinde ağrı ve hareket kısıtlılığı olan

5. Bilgilendirilmiş yazılı onam veren hastalar

3.2. ÇALIŞMA DIŞI BIRAKILMA KRİTERLERİ:

1. Dekompanse organ yetersizliği olan,
2. Aktif tümörü olan,
3. Kanama ile seyreden hastalığı olan,
4. Ateşli infeksiyöz hastalığı olan
5. Son 3 ay içinde fizyoterapi almış olan hastalar
6. Son 3 ay içinde balneoterapi almış olan hastalar
7. Son 1 ay içinde kortikosteroid enjeksiyonu yapılmış olan hastalar
8. Son 6 ay içinde eklem cerrahisi geçirmiş olan hastalar

3.3. KULLANILAN PELOİDİN ANALİZİ

Kullanılan peloid Tuzla Kaplıcalarından temin edildi. Kullanılan peloidin ve peloid hazırlanırken kullanılan mineralli suyun Fiziko-Kimyasal analizi İÜ. İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı Balneoloji Laboratuvarında yapıldı. Peloidin hazırlanmasında kullanılan mineralli su; toplam mineralizasyonunun 4145mg/L (1000mg/L'nin üzerinde) olması nedeniyle balneolojide “Mineralli Sular” grubunda yer alır. %20 milivali aşan sodyum (%69 milival) ve klorür (%81 milival) içerdiği için sodyum klorürlü sular sınıfında yer almaktaydı. Kullanılan peloidin toplam mineralizasyonu ise 2542 mg/L'di (Tablo 7).

Tablo 7: Peloid fiziko-kimyasal analiz raporu



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



Fiziko - Kimyasal Su Analiz Raporu

27.07.2012

Laboratuvar Numarası	: 6/2007
BAŞVURU BİLGİLERİ	
Kaynak Adı	: Tuzla çamur-2-midye kabuklu ve taşlı çamur(5 lt distile su ile sul)
Başvuru Sahibi	:
Analiz Amacı	: Fiziko- Kimyasal, mikrobiyolojik ve tıbbi değerlendirme
Analiz Tipi	:
Sorumlu Laboratuvarın Adı	: Balneoloji Laboratuvarı
Örnek Alınma Tarihi	: 25.02.2007
Örnek alındığı andaki suyun sıcaklığı	: °C
FİZİKSEL ÖZELLİKLER	
Koku	: Batak
Tat	: Tatsız
Renk	: 48 UNITS PtCo
Bulanıklık	: 8 FTU TURBIDITY
Çökelti	: Yok (Örnek alındıktan 24 saat sonraki)
FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLER	
pH değeri	: 7,87
Elektriksel iletkenliği	: 3.700 µS/cm
Yoğunluğu	: 1003 gm/cm3
Hava sıcaklığı (ölçüm sırasında)	: 23 °C
Salinite	: 0/00 2
Karbonat CO ₃ ²⁻	: 0,000 mg/L
Karbondoksit CO ₂	: 35,2 mg/L
Sertlik	: 51,0 Fr°S

KATYONLAR		mg/L	mEq/L	% mval
Sodyum Na ⁺	:	689,700	30,000	72,096
Potasyum K ⁺	:	52,785	1,350	3,244
Amonyum NH ₄ ⁺	:	0,657	0,037	0,088
Magnezyum Mg ²⁺	:	72,930	6,002	14,425
Kalsiyum Ca ²⁺	:	83,867	4,193	10,078
Mangan Mn ²⁺	:	0,700	0,026	0,061
Demir Fe ²⁺	:	0,090	0,003	0,008
Toplam	:	900,729	41,611	100,000

ANYONLAR		mg/L	mEq/L	% mval
Flourür F ⁻	:	1,230	0,065	0,159
Klorür Cl ⁻	:	944,743	26,650	65,596
Bromür Br ⁻	:	2,600	0,033	0,080
İyodür I ⁻	:	0,035	0,000	0,001
Nitrit NO ₂ ⁻	:	0,277	0,006	0,015
Nitrat NO ₃ ⁻	:	4,400	0,071	0,175
Sülfat SO ₄ ²⁻	:	600,000	12,500	30,767
Bikarbonat HCO ₃ ⁻	:	79,300	1,300	3,200
Sülfür (Sülfid) S ²⁻	:	0,001	0,000	0,000
Fosfat (Hidrofosfat) HPO ₄ ²⁻	:	0,150	0,003	0,008
Toplam	:	1632,736	40,628	100,000

ÇÖZÜNMEYEN MADDELER

Silikat asidi (Metasilikat asiti) H ₂ SiO ₃	:	6,108	0,078
Borik asit (Metaborik asit) HBO ₂	:	2,434	0,056

Toplam Mineralizasyon : **2542,007 mg/L'dir.**

3.4. HASTALARA VERİLEN FORMLAR

1) HASTA BİLGİLENDİRME FORMU

Proje sorumlusu: Doç. Dr. Mine Karagülle

Proje yürütücüsü: Uzm.Öğr.Dr. Fulya DEMİRCİOĞLU

Telefon (iş): 0(212) 4142000/31853

Proje başlığı: “Romatoid Artritli hastalarda peloidoterapi uygulamasının ağrı, eklem fonksiyonları ve yaşam kalitesi üzerindeki etkinliği”

Proje konusu: Bu çalışmada; 2 hafta süreyle haftada 5 kez 40-42°C peloid paket uygulaması içeren balneoterapi uygulamasının, Romatoid Artritli hastaların eklem fonksiyonları ve yaşam kalitesi üzerindeki kısa ve orta dönem etkilerinin randomize kontrollü bir çalışma dizaynı ile araştırması planlanmıştır. Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı polikliniğinde izlenen ve 2010 ACR/EULAR klasifikasyon kriterlerine göre Romatoid Artrit tanısı almış 59 hasta dahil edilecektir. Hastalar iki gruba randomize edilecektir. Anabilim dalı balneoterapi biriminde gruplardan birine; süregelen medikal tedavilerine ek olarak, 2 hafta süreyle peloidoterapi verilirken diğer gruba peloidoterapi verilmeden ayaktan izlenecektir. Birinci gruptaki hastalara; hastalıkla ilgili tutulumu olan eklem ya da eklemlere (omuz, dirsek, el bileği, el, diz, ayak bileği, ayak) 40-42 °C sıcaklıkta kil niteliğinde mineralli su ile karıştırılarak hazırlanmış peloid (Pelomin) günde 20 dakika olmak üzere 10 gün süre ile uygulanacaktır. Uygulama hastalıkla ilgili tutulum olan seçilmiş 1-4 eklem bölgesi için yapılacaktır İkinci gruptaki hastalar peloidoterapi verilmeksizin süregelen medikal tedavileri ile takip edilecektir. Hastaları değerlendirecek olan hekim; hasta gruplarından habersiz olacaktır. Hastaların, tedavi öncesi (0. hafta) ve sonrasında (2. hafta), tedavi sonrası 1. ay ve 3. ayda; ESR, CRP, hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve açlık kan şekeri ölçümleri yapılacaktır. Hastalar tedavinin başlangıcında (0. hafta), tedavinin bitiminde (2. hafta) ve tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda değerlendirilecektir. Her iki grubun da takipleri belirli aralıklarla hastaların hangi gruba olduğundan habersiz hekim tarafından yapılacaktır. Çalışmaya katılmanız tamamen isteğinize bağlıdır. Çalışmaya katılmaya

karar verecek olursanız, neden belirtmeksizin herhangi bir zamanda onayınızdan vazgeçip çalışmadan geri çekilebilirsiniz. Böyle bir karar tedaviniz üzerinde kesinlikle hiçbir zarar verici etkide bulunmayacaktır. Eğer doktorlarınız tıbbi nedenlerle sizin yararınıza olduğuna karar verecek olurlarsa sizin çalışmaya katılmanızı sonlandırabilirler. Bu durumda size mümkün olan en iyi tedavi uygulanacaktır. Bu çalışma için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecek ve size herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Bu yazılı bilgi formu ayrıntılı bir sözel açıklamadan sonra size verilmiştir.

2) HASTA ONAY FORMU

“Romatoid Artritli hastalarda peloidoterapi uygulamasının ağrı, eklem fonksiyonları ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri” başlıklı çalışma ile ilgili anlatılanları anladım. Bu formun bir kopyasını aldım. Çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcı veya vasisinin ismi ve imzası:

Tarih:

Hasta yakınlığı:

Tanık ismi ve imzası:

Adresi:

Telefonu:

İmzası:

Sorumlu hekimin:

Adı, Soyadı: Dr. Fulya DEMİRCİOĞLU

Tel: 0(212) 4142000/31853

Cep: 05326010468

3.5. HASTA DEĞERLENDİRME PARAMETRELERİ:

Hastalar; Ağrı (VAS), Hastanın Global Değerlendirmesi (VAS), Hekimin Global Değerlendirmesi (VAS), Health Assessment Questionnaire (HAQ), Disease Activity Score (DAS 28) değerlendirme ölçütleri kullanılarak, tedavi başlangıcında (0. hafta), tedavi bitiminde (2. hafta), tedavi sonrası 1. ayda ve tedavi sonrası 3. ayda değerlendirildiler.

3.5.1. VAS (CONTINUE KROMOTOGRAFIK VİSÜEL ANALOG SKALA)

Vizüel analog skala (Görsel analog skala) ağrı derecesinin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan yöntemlerdendir (Tablo 8). Ağrının şiddeti ile beraber hastanın ağrı nedeniyle kendisini nasıl hissettiği hakkında bilgi verir. Yatay veya dikey ekseninde çizilmiş 10 cm (veya 100 mm) uzunluğunda bir çizgiden oluşur. Hastalara skala üzerinde (bir ucunda “0=hiç ağrı yok”, diğer ucunda da “100=karşılaştığı en kötü ağrı”) ağrısının şiddetini düşünerek durumuna uyan yere işaret koyması istenir. En düşük VAS değerinden hastanın işaretine kadar olan mesafe “mm” cinsinden ölçülerek hastanın ağrı şiddetinin sayısal değerleri belirlenir (92) (93) (94).

VAS kullanılarak ağrının değerlendirilmesi; ağrı ölçümleri açısından, altın standart olarak görülmektedir (95). Basitliği ve kolay anlaşılabilirliği nedeniyle hastaların cevaplandırmasına dayalı testler arasında faydalı olarak görülmektedir. Bununla birlikte bazı kısıtlılıkları vardır. Yaşlı insanlar, gelişmemiş toplumlar ve kültürlerde anlaşılması güç olabilmektedir. Bu gibi durumlarda numaralandırılmış VAS kullanımı daha uygun bir alternatif olabilir. Hastaya karşılaştırması açısından bir önceki değerlendirmesini söylemek de ayrıca faydalı olabilmektedir (96).

Tablo 8: Vizüel Analog Skala**Hastanın global değerlendirilmesi (0–100)****Çok iyi****Çok kötü****Doktorun global değerlendirmesi (0–100)****Çok iyi****Çok kötü****Hastanın ağrısını değerlendirmesi (0-100)****Hiç yok****Çok şiddetli****3.5.2. HAQ (HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE)**

Özellikle yetişkin artritli hastalarda kullanılır. Sağlık sonuçlarının özürlülük ve rahatsızlık gibi tüm boyutlarını değerlendirebilir. Sağlık değerlendirme anketinde giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama ve günlük işler ile ilgili sekiz alanı kapsayan toplam 20 soru vardır. Skorlaması 0 ile 3 puan arasındadır. (0: Aktiviteyi zorluk çekmeden yapma, 1: Biraz zorlukla yapma, 2: Çok zorlukla yapma, 3: Hiç yapamama) (97) (Tablo 9).

Tablo 9: Health Assessment Questionnaire

HAQ (Health Assessment Questionnaire)

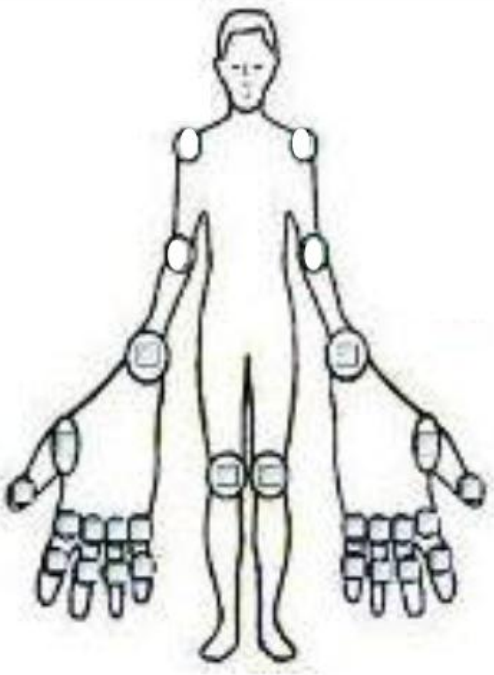
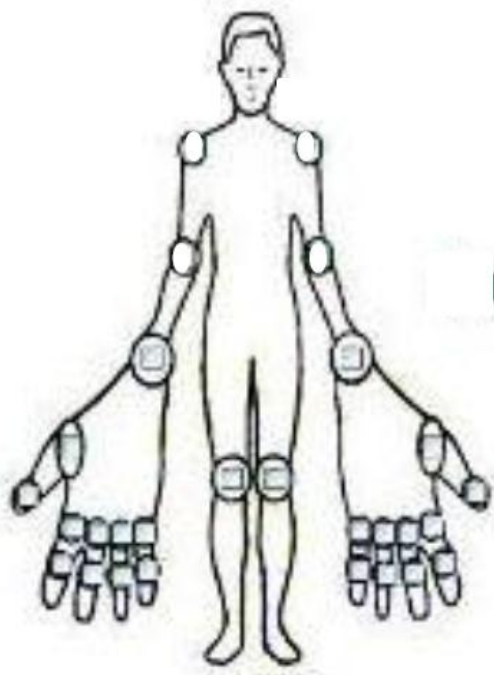
		HİÇ ZORLANMADAN	BİRAZ ZOR	ÇOK ZOR	YAPAMIYORUM
		0	1	2	3
1.	Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dahil giyinebiliyor musunuz?				
2.	Saçlarınızı şampuanlayabiliyor musunuz?				
3.	Kolluğu olmayan dik bir sandalyeden kalkabiliyor musunuz?				
4.	Yatağa yatıp, kalkabiliyor musunuz?				
5.	Bıçakla et kesebiliyor musunuz?				
6.	Dolu bir bardağı ağzınıza götürebiliyor musunuz?				
7.	Açılmamış karton süt veya deterjan kutusunu açabiliyor musunuz?				
8.	Dışarıda düz yolda yürüyebiliyor musunuz?				
9.	Beş basamak çıkabiliyor musunuz?				
10.	Tüm vücudunuzu yıkayıp kurulayabiliyor musunuz?				
11.	Banyo yapabiliyor musunuz?				
12.	Klozete (tuvalet) oturup kalkabiliyor musunuz?				
13.	Başınızın üstünde bir seviyede bulunan rafa ulaşip 2,5 kg kadar bir ağırlığı yere indirebiliyor musunuz?				
14.	Eğilip yerden bir giysiyi alabiliyor musunuz?				
15.	Araba kapılarını açabiliyor musunuz?				
16.	Daha önce açılmış bir kavanoz kapağını açabiliyor musunuz?				
17.	Muslukları kapatıp açabiliyor musunuz?				
18.	Evin dışındaki işleri, örneğin alışveriş yapabiliyor musunuz?				
19.	Arabaya binip, inebiliyor musunuz?				
20.	Elektrikli süpürge kullanmak gibi ev işlerini veya ufak tefek bahçe işlerini yapabiliyor musunuz?				
TOPLAM PUAN (Skor)					

Hastanın kendi cevaplandığı HAQ gibi değerlendirmeler; hastaların yaşamları ve fonksiyonlarına daha geniş bir açıdan bakmayı sağlamaktadır. Bu değerlendirme ölçütünün geçerliliği yapılan çeşitli klinik çalışmalar ile gösterilmiştir. Hastanın kendi cevaplandığı testler ve hastalık aktivitesinin değerlendirildiği geleneksel ölçümler arasında güçlü korelasyon olduğu çeşitli klinik çalışmalarda tespit edilmiştir. HAQ testinin bizim ülkemizde de geçerli ve güvenilir bir araç olduğu gösterilmiştir (98).

3.5.3. DAS 28 (DISEASE ACTIVITY INDEX 28)

DAS 28; PIF, MKF, el bileği, dirsek, omuz ve diz eklemlerini içeren 28 eklemdaki şişlik ve hassasiyetin, ESR ve hastanın global değerlendirmesi (VAS 0-100 mm) skoru ile birlikte, özel bir formül kullanılarak hesaplanmasına dayalı bir değerlendirme yöntemidir. Çalışmamızda DAS 28 hesaplanması için; DAS 28 automated calculator “V1.1-beta by Alfons and Michel” kullanıldı, bu otomatik hesaplama sistemine [www.umcn.nl/DAS 28](http://www.umcn.nl/DAS_28) adresinden ulaşmak mümkündür. Elde edilen skorlara göre; hastalık aktivitesi DAS-28 skoru 3.2’nin altı için “inaktif”, 3.2-5.1 arası için “orta derecede aktif” ve 5.1’in üzeri için ise “çok aktif” olarak kabul edildi (99) (100) (101). DAS 28 formu tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10: Hastalık aktivite indeksi (DAS 28) formu

HASTALIK AKTİVİTE İNDEKSİ (DAS28)	
Ad / Soyad: Cinsiyet / Yaş: Hastalık Süresi:	Tarih: Kontrol: 1. ☐ 2. ☐ 3. ☐ 4. ☐
	
Şiş Eklem Sayısı:	Hassas Eklem Sayısı:
ESR:	CRP:
Hastanın GLOBAL Değerlendirmesi VAS (0-100mm): ÇOK İYİ (0mm) ÇOK KÖTÜ (100mm)	
DAS 28 Skoru:	Hastalık Aktivitesi: ☐ Remisyon (<2.6) ☐ Orta aktivite (3.2-5.1) ☐ Düşük aktivite (2.6-3.2) ☐ Ciddi aktivite (>5.1)

3.6. KÖRLEME

Çalışmamızda çalışmayı düzenleyen hekimler ve hastalar gruplardan haberdardı, fakat grupların değerlendirmesini yapan hekim hastaların hangi grupta olduğundan haberdar değildi. Bu durumda çalışma tek kör çalışma dizaynında gerçekleştirildi.

3.7. İSTATİSTİK

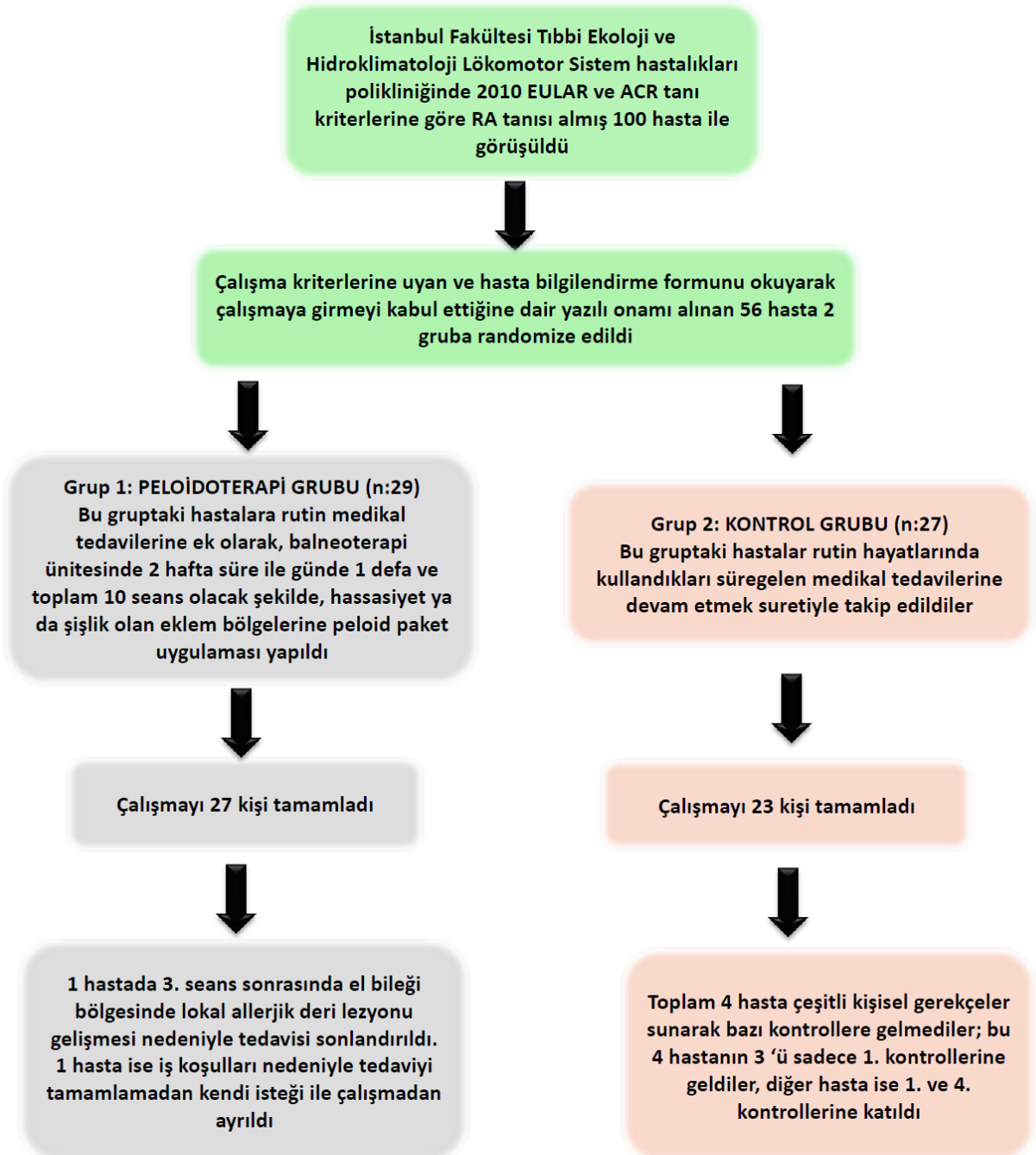
Analizler Modifiye Intention To Treat temeline dayanarak yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 15,0 istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenlerin ortalama ve standart sapmaları (SS) verildi. Cinsiyet, eğitim durumu, kullanılan medikal tedavileri “Ki-kare” testi ile , yaşları “t test” ile, RF pozitifliği kıkare testi ile, hastalık süresi “mann-whitney-u” testi ile analiz edildi.

Grupların kendi içindeki zamana bağlı değişimleri Wilcoxon işaretli sıra testi ile yapıldı. Değerlendirme testlerinin skorları non parametrik dağılım gösterdiğinden; değerler; rank (dizi) yöntemi kullanılarak analiz edildi. Mean rank (sıra ortalamaları), negatif ranks (değişimlerin negatif değerli olanlarının sıra değerleri toplamı) ve pozitif ranks (değişimlerin pozitif değerli olanlarının sıra değerleri toplamı) elde edildi. Bu değerler üzerinden bulunan p değerleri için anlamlılık sınırı 0,05 olarak alındı. Wilcoxon işaretli sıra testinde bu “p” değerinden küçük olanların istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği kabul edildi.

Grupların karşılaştırması ise her bir değişkenin zamana bağlı olarak farkları alınarak yapıldı. Bu farklar Mann Whitney U testi ile iki grup arasında kıyaslandı ve non parametrik dağılım gösteren veriler için yine rank (dizi) sistemi kullanıldı. Sonuçta mean rank (sıra ortalamaları) elde edildi ve bu değerler üzerinden hesaplanan p değerleri 0.05’den küçük ise bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA ALGORİTMASI



Şekil 1: Çalışma algoritması

4.2. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Hastaların gruplara dağılımı; “random number generator” isimli randomizasyon programı kullanılmak suretiyle bilgisayarda yapıldı. Çalışma başlangıcında; tüm hastaların, cinsiyet, yaş, eğitim durumu, hastalık süresi ve kullandıkları medikal tedaviler sorgulandı. Sorgulaması yapılan bu özellikler ayrı ayrı analiz edilerek, 2 gruba randomize edilmiş olan peloidoterapi (tedavi) ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olup olmadığı değerlendirildi. Cinsiyet, eğitim durumu, kullanılan medikal tedaviler, RF pozitifliği “Ki-kare” testi ile , yaş “t test” ile, hastalık süresi “Mann-Whitney-U” testi ile analiz edildi. Ayrıca hastaların tedavi öncesinde yapılan ölçümlerinde ve değerlendirme parametrelerinin başlangıç skorlarında farklılık olup olmadığı Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Gerçekleştirilen bu analizlerin sonuçları ve ilgili tablolar aşağıda sıralanmaktadır.

1) Grupların cinsiyet dağılımları:

Peloidoterapi (tedavi) ve kontrol grupları hasta cinsiyet dağılımları; Pearson Ki-kare testi ile değerlendirildi, randomizasyon sonucunda bütün erkek hastaların tedavi grubuna düşmesi nedeniyle, cinsiyet dağılımları arasındaki farklılık anlamlı bulundu ($p:0,024$). (Tablo 11)

Tablo 11: Grupların cinsiyet dağılımları

Cinsiyet	Grup 1 (tedavi) n (%)	Grup 2 (kontrol) n (%)	Toplam n (%)
Kadın n (%)	24 (%82,8)	27 (%100)	51 (%91,1)
Erkek n (%)	5 (%17,2)	0 (%0)	5 (%8,9)
Toplam n (%)	29 (% 100)	27 (%100)	56 (%100)

(Pearson Ki-kare testi, $p<0,05$ anlamlı)

2) Hastaların eğitim durumlarının dağılımları:

Peloidoterapi (tedavi) ve kontrol grupları hasta eğitim durumu dağılımları; Pearson Ki-kare testi ile değerlendirildi. Değerlendirme sonucuna göre eğitim durumlarının gruplar arasındaki dağılımı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,011$). Bu dağılıma göre tedavi grubundaki hastaların daha ileri bir eğitim seviyesine sahip olduğu izlendi. Bu dağılım tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12: Hastaların eğitim durumlarının dağılımı

Eğitim durumu	Grup 1(tedavi) n (%)	Grup 2 (kontrol) n (%)	Toplam n (%)
Okula gitmemiş n (%)	0 (%0)	6 (%22,2)	6 (%10,7)
İlkokul mezunu n (%)	11 (%37,9)	16 (%59,3)	27 (%48,2)
Ortaokul mezunu n (%)	7 (%24,1)	2 (%7,4)	9 (%16,1)
Lise mezunu n (%)	8 (%27,6)	3 (%11,1)	11 (%19,6)
Yüksek okul mezunu n (%)	2 (%6,9)	0 (%0)	2 (%3,6)
Üniversite mezunu n (%)	1 (%3,4)	0 (%0)	1 (%1,8)
Toplam n (%)	29 (%100)	27 (%100)	56 (%100)

(Pearson Ki-kare testi, $p<0,05$ anlamlı)

3) Hastaların yaş durumları:

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamaları hesaplandı, peloidoterapi (tedavi) ve kontrol grubu ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı T test ile değerlendirildi. Sonuçta grupların ortalama yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı ($p: 0,075$) (Tablo 13).

Tablo 13: Hastaların yaş durumları

Yaş	Kişi sayısı (n)	Ortalama (mean)	Standart deviasyon	Standart hata ortalaması
Tedavi	29	49,41	11,057	2,053
Kontrol	27	54,44	9,597	1,847

(T test, $p<0,05$ anlamlı)

4) Hastalık süreleri:

Çalışmaya katılan hastaların hastalık sürelerinin (yıl) ortalamaları alınarak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda peloidoterapi (tedavi) ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p:0,651$) (Tablo 14).

Tablo 14: Grupların hastalık süreleri dağılımı (*mean rank: dizi değerleri ortalaması: toplam rank/veri sayısı*) (*sum of ranks; sıra değerlerinin toplamı*)

Hastalık süresi (yıl)	Kişi sayısı (n)	Mean rank	Sum of ranks
Tedavi	29	29,45	854,00
Kontrol	27	27,48	742,00

(Mann-Whitney U testi, $P<0,05$ anlamlı)

5) RF pozitifliği:

Tedavi ve kontrol grupları arasında, hastaların RF pozitifliği farklılığının olup olmadığı ki-kare testi ile analiz edildi. Tedavi grubunda 17 (%58,63) hasta seropozitif iken, kontrol grubunda 19 (%70,37) hasta “seropozitif” idi. Sonuçta gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p:0,41$) (Tablo 15).

Tablo 15: Grupların RF durumu

RF	Grup 1 (tedavi) n (%)	Grup 2 (kontrol) n (%)	Toplam n (%)
RF(+)	17 (%58,63)	19 (%70,37)	36 (%64,28)
RF(-)	12(%41,37)	8(%29,63)	20 (%35,72)
Toplam n (%)	29 (% 100)	27 (%100)	56 (%100)

(Ki-kare testi, $p<0,05$ anlamlı)

6) Hastaların süregelen medikal tedavilerinin dağılımları:

Hastalar ile yapılan ilk görüşmelerinde mevcut medikal tedavileri belirlenerek değerlendirildi. Tedaviye sadece DMARD kullanan hastalar dahil edildi. Biyolojik ajan kullanan diğer hastalar ise tedaviye dahil edilmediler. DMARD kullanan hastaların gruplar arasındaki dağılımlarında, kullandıkları medikal tedavileri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığının belirlenmesi amacıyla Ki-kare testi ile analizleri yapıldı. Peloidoterapi (tedavi) ve kontrol grubu arasında süregelen medikal tedavileri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (hastaların kullandığı her bir ilaç etken maddesi için yapılan değerlendirmelerde $p>0,05$ bulundu). Bu değerlendirmeler ile ilgili tablolar aşağıda sunulmaktadır.

a) Gruplar arasında metotreksat kullanımının dağılımı:

Gruplar arasında metotreksat kullanımı dağılımı Ki-kare test ile değerlendirildi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p:0,186$) (Tablo 16).

Tablo 16: Gruplar arasında metotreksat kullanımı dağılımı

Metotreksat dağılımı n (%)	Grup1 (tedavi) n (%)	Grup2 (kontrol) n (%)	Toplam n (%)
Metotreksat kullananlar n (%)	18 (%62,1)	16 (%59,3)	34 (%60,7)
Metotreksat kullanmayanlar n (%)	11 (%37,9)	11 (%40,7)	22 (%39,3)
Toplam n (%)	29 (%100)	27 (%100)	56 (%100)

(Ki-kare test, $p<0,05$ anlamlı)

b) Gruplar arasında sulfasalazin kullanımı dağılımı:

Gruplar arasında sulfasalazin kullanımı dağılımı Ki-kare test ile değerlendirildi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p:0,186$) (Tablo 17).

Tablo 17: Gruplar arasında sulfasalazin kullanımı dağılımı

Sulfasalazin dağılımı n (%)	Grup1 (tedavi) n (%)	Grup2 (kontrol) n (%)	Toplam n (%)
Sulfasalazin kullananlar n (%)	4 (%13,8)	1 (%3,7)	5 (%8,9)
Sulfasalazin kullanmayanlar n (%)	25 (%86,2)	26 (%96,3)	51 (%91,1)
Toplam n (%)	29 (%100)	27 (%100)	56 (%100)

(Ki-kare test, $p < 0,05$ anlamlı)

c) Gruplar arasında hidroksiklorokin kullanımı dağılımı:

Gruplar arasında hidroksiklorokin kullanımı dağılımı Ki-kare test ile değerlendirildi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p:0,440$) (Tablo 18).

Tablo 18: Gruplar arasında hidroksiklorokin kullanımı dağılımı

Hidroksiklorokin dağılımı n (%)	Grup1 (tedavi) n (%)	Grup2 (kontrol) n (%)	Toplam n (%)
Hidroksiklorokin kullananlar n (%)	25 (%86,2)	25 (%92,6)	50 (%89,3)
Hidroksiklorokin kullanmayanlar n (%)	4 (%13,8)	2 (%7,4)	6 (%10,7)
Toplam n (%)	29 (%100)	27 (%100)	56 (%100)

(Ki-kare test, $p < 0,05$ anlamlı)

d) Gruplar arasında NSAİİ kullanımı dağılımı:

Gruplar arasında NSAİİ kullanımı dağılımı Ki-kare test ile değerlendirildi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p:0,440$) (Tablo 19).

Tablo 19: Gruplar arasında NSAİİ kullanımı dağılımı

NSAİİ dağılımı n (%)	Grup1 (tedavi) n (%)	Grup2 (kontrol) n (%)	Toplam n (%)
NSAİİ kullananlar n (%)	23 (%79,3)	19 (%70,4)	42 (%75,0)
NSAİİ kullanmayanlar n (%)	6 (%20,7)	8 (%29,6)	14 (%25,0)
Toplam n (%)	29 (%100)	27 (%100)	56 (%100)

(Ki-kare test, $p < 0,05$ anlamlı)

e) Gruplar arasında kortikosteroid kullanımı dağılımı:

Gruplar arasında kortikosteroid kullanımı dağılımı Ki-kare test ile değerlendirildi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p:0,106$) (Tablo 20).

Tablo 20: Gruplar arasında kortikosteroid kullanımı dağılımı

Kortikosteroid dağılımı n (%)	Grup1 (tedavi) n (%)	Grup2 (kontrol) n (%)	Toplam n (%)
Kortikosteroid kullananlar n (%)	12 (%41,4)	17 (%63,0)	29 (%51,8)
Kortikosteroid kullanmayanlar n (%)	17 (%58,6)	10 (%37,0)	27 (%48,2)
Toplam n (%)	29 (%100)	27 (%100)	56 (%100)

(Ki-kare test, $p < 0,05$ anlamlı)

f) Gruplar arasında leflunamid kullanımı dağılımı:

Gruplar arasında leflunamid kullanımı dağılımı Ki-kare test ile değerlendirildi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p: 0,580$) (Tablo 21).

Tablo 21: Gruplar arası leflunamid kullanımı dağılımı

Leflunamid dağılımı n (%)	Grup1 (tedavi) n (%)	Grup2 (kontrol) n (%)	Toplam n (%)
Leflunamid kullananlar n (%)	2 (%6,9)	3 (%11,1)	5 (%8,9)
Leflunamid kullanmayanlar n (%)	27 (%93,1)	24 (%88,9)	51 (%91,1)
Toplam n (%)	29 (%100)	27 (%100)	56 (%100)

(Ki-kare test, $p < 0,05$ anlamlı)

7) Başlangıç değerlendirme parametreleri skorlarının, gruplar arası karşılaştırmalarının sonuçları:

Hastaların tedavi öncesinde (1. ölçüm) yapılan değerlendirmeleri; başlangıçta gruplar arasında farklılık olup olmadığının ortaya konması ve dolayısıyla verilen tedavinin etkilerinin ortaya konması açısından önem taşımaktadır. Bu amaçla, her değerlendirme parametresi için (Ağrı VAS (0-100 mm), hastanın global değerlendirmesi VAS (0-100 mm), doktorun global değerlendirmesi VAS (0-100 mm), HAQ, DAS 28, ESR, CRP) başlangıç skorları ya da değerleri Wilcoxon testi kullanılarak analiz edildi. Sonuçta tedavi öncesinde (1. ölçüm) bakılan hiçbir değerlendirme parametresinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (tüm parametreler için $p > 0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22: Başlangıç değerlendirme parametreleri skorlarının gruplar arası karşılaştırmaların sonuçları

	TEDAVİ		KONTROL		P değeri
	Ortalama	Std. Sapma (+/-)	Ortalama	Std. Sapma (+/-)	
AĞRI DEĞERLENDİRMESİ VAS (0-100 mm)	45,862	22,681	47,963	21,718	0,714
HASTANIN GLOBAL DEĞERLENDİRMESİ VAS (0-100 mm)	51,379	23,257	54,630	21,073	0,690
DOKTORUN GLOBAL DEĞERLENDİRMESİ VAS (0-100 mm)	47,414	21,365	49,074	16,174	0,700
HAQ DEĞERLENDİRMESİ (0-3)	0,438	0,343	0,622	0,434	0,109
DAS 28 DEĞERLENDİRMESİ	4,188	0,866	4,547	1,133	0,313
ESR (mm/sa)	25,931	16,714	26,296	13,353	0,749
CRP (mg/L)	6,918	8,764	7,261	8,014	0,544

(Wilcoxon testi, $P < 0,05$ anlamlı)

4.3. DEĞERLENDİRME PARAMETRELERİNİN SONUÇLARI

Daha önce de belirtildiği gibi; tüm hastalar; tedavi başlangıcında (1. ölçüm), tedavi bitişinde (2. hafta, 2. ölçüm), tedavi bitiminden 1 ay sonra (3. ölçüm), tedavi bitiminden 3 ay sonra (4. ölçüm), ağrı VAS (0-100 mm), hastanın global değerlendirmesi VAS (0-100 mm), doktorun global değerlendirmesi VAS (0-100 mm), HAQ, DAS 28 testleri ile değerlendirdiler. Hastaların ayrıca her değerlendirmede bakılan ESR (mm/sa) ve CRP (mg/L) değerleri de kaydedilerek istatistiksel çalışmaları yapıldı.

Tedavi ve kontrol gruplarının kendi içlerindeki değerlendirmeleri “Wilcoxon Signed Ranks” testi ile yapıldı. Bu test ile her bir değerlendirme parametresi için ayrı ayrı olacak şekilde tüm zamanlardaki sonuçlar karşılaştırıldı. (Ağrı VAS (0-100 mm) 1- 2, 1-3,1-4, 2-3, 2-4, 3-4), (Hastanın global değerlendirmesi VAS (0-100 mm) 1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4), (Doktorun global değerlendirmesi VAS (0-100 mm) 1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4), (HAQ 1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4), (DAS 28 1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4), (ESR 1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4), (CRP 1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4)).

Bu değerlendirmeler sonucunda; tedavi grubunda, hastanın global değerlendirmesi VAS (0-100 mm); 2-1 (p:0,005) ve 4-1 (p:0,03) ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gösterildi. Yine doktorun global değerlendirmesi VAS (0-100 mm); 2-1 (p:0,003), 3-1 (p:0,002) ve 4-1 (p:0,019) ölçümlerinde anlamlı düzelmeler saptandı. Ağrı VAS (0-100 mm) 3-1 değerlendirmesinde (p:0,041)

istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gösterildi. HAQ değerlendirmesinde ise 2-1 (p:0,000) ve 3-1 (p:0,001) ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler kaydedildi. Kontrol grubunda ise hastanın global değerlendirmesi VAS (0-100 mm) 2-1 (p:0,034), doktorun global değerlendirmesi VAS (0-100 mm) 2-1 (p:0,048) ve ESR 3-1 (p:0,041) sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gösterildi.

Gruplar arası değerlendirmeler ise Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. Yine her bir test için ayrı ayrı olacak şekilde tüm zamanlardaki değişikliklerin, tedavi ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığını ortaya koymak üzere, karşılaştırılması yapıldı. .((Ağrı VAS (0-100 mm) 1- 2, 1-3,1-4, 2-3, 2-4, 3-4), (hastanın global değerlendirmesi VAS (0-100 mm) 1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4), (doktorun global değerlendirmesi VAS (0-100 mm) 1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4), (HAQ 1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4), (DAS 28 1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4), (ESR 1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4), (CRP 1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4)).

Gruplar arası yapılan bu değerlendirmeler sonucunda; Ağrı (VAS(0-100 mm)) 1-4 (p:0,036), doktorun global değerlendirmesi VAS (0-100 mm) 1-4 (p:0,040), HAQ 1-2 (p 0,011) ve HAQ 1-3 (p:0,032) puanları arasında peloidoterapi grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık (iyileşme) gösterildi. Sonuçlar; ilgili tablolarda gösterilmektedir.

Tablo 23: Hasta değerlendirme ölçümlerinin ortalama ve standart sapma (SS) sonuçları

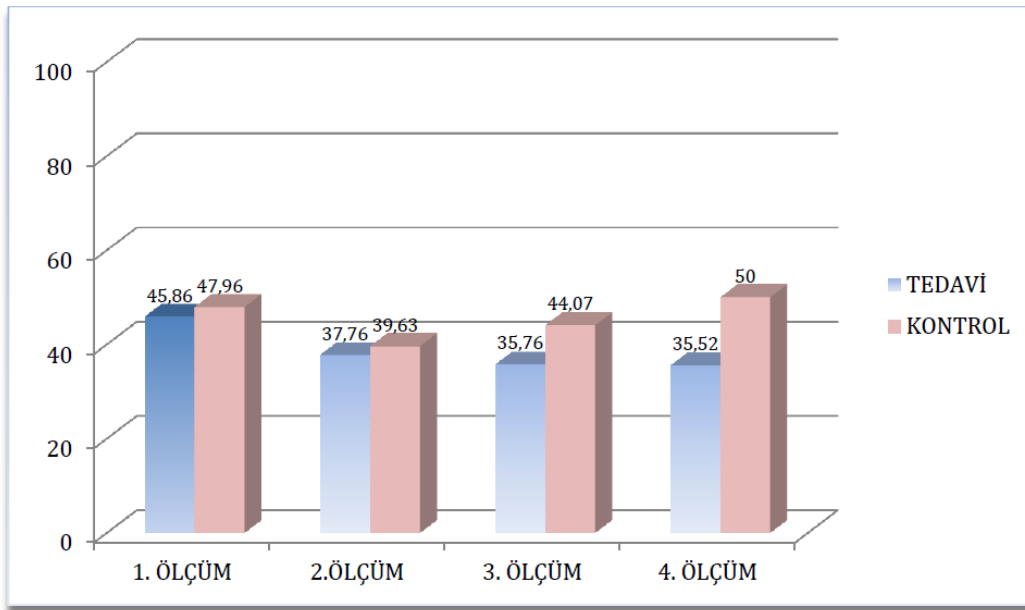
	1.ÖLÇÜM (ortalama+/- std sapma)		2.ÖLÇÜM (ortalama+/- std sapma)		3.ÖLÇÜM (ortalama+/- std sapma)		4.ÖLÇÜM (ortalama+/- std sapma)	
	TEDAVİ	KONTROL	TEDAVİ	KONTROL	TEDAVİ	KONTROL	TEDAVİ	KONTROL
AĞRI DEĞERLENDİRMESİ VAS (0-100 mm)	45,86 +/- 22,681	47,96 +/- 21,718	37,76 +/- 26,584	39,63 +/- 30,757	35,76 +/- 26,570	44,07 +/- 26,313	35,52 +/- 30,365	50,00 +/- 26,675
HASTANIN GLOBAL DEĞERLENDİRMESİ VAS (0-100 mm)	51,38 +/- 23,257	54,63 +/- 21,073	38,97 +/- 23,083	44,63 +/- 29,480	38,28 +/- 23,386	46,67 +/- 25,570	36,76 +/- 26,203	52,78 +/- 26,651
DOKTORUN GLOBAL DEĞERLENDİRMESİ VAS (0-100 mm)	47,41 +/- 21,365	49,07 +/- 16,174	35,17 +/- 20,980	38,70 +/- 26,696	32,76 +/- 20,598	42,04 +/- 22,798	32,93 +/- 23,998	47,96 +/- 25,087
HAQ (0-3)	0,437 +/- 0,342	0,622 +/- 0,433	0,251 +/- 0,311	0,633 +/- 0,576	0,293 +/- 0,346	0,677 +/- 0,613	0,303 +/- 0,254	0,592 +/- 0,532
DAS28 (remisyon <2,6, düşük aktivite (2,6-3,2), orta aktivite (3,2-5,1), ciddi aktivite (>5.1))	4,187 +/- 0,866	4,546 +/- 1,132	4,104 +/- 1,206	4,646 +/- 1,418	3,853 +/- 1,115	4,556 +/- 1,390	3,757 +/- 1,183	4,575 +/- 1,492
ESR (mm/sa)	25,93 +/- 16,714	26,30 +/- 13,353	24,31 +/- 17,767	29,30 +/- 13,975	26,86 +/- 16,234	29,78 +/- 14,284	28,31 +/- 16,220	31,67 +/- 15,855
CRP (mg/L)	6,91 +/- 8,763	7,261 +/- 8,013	6,350 +/- 10,922	6,611 +/- 6,759	7,596 +/- 10,398	7,625 +/- 7,629	7,998 +/- 10,058	7,636 +/- 6,392

4.3.1. AĞRI VAS (0-100 mm) DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

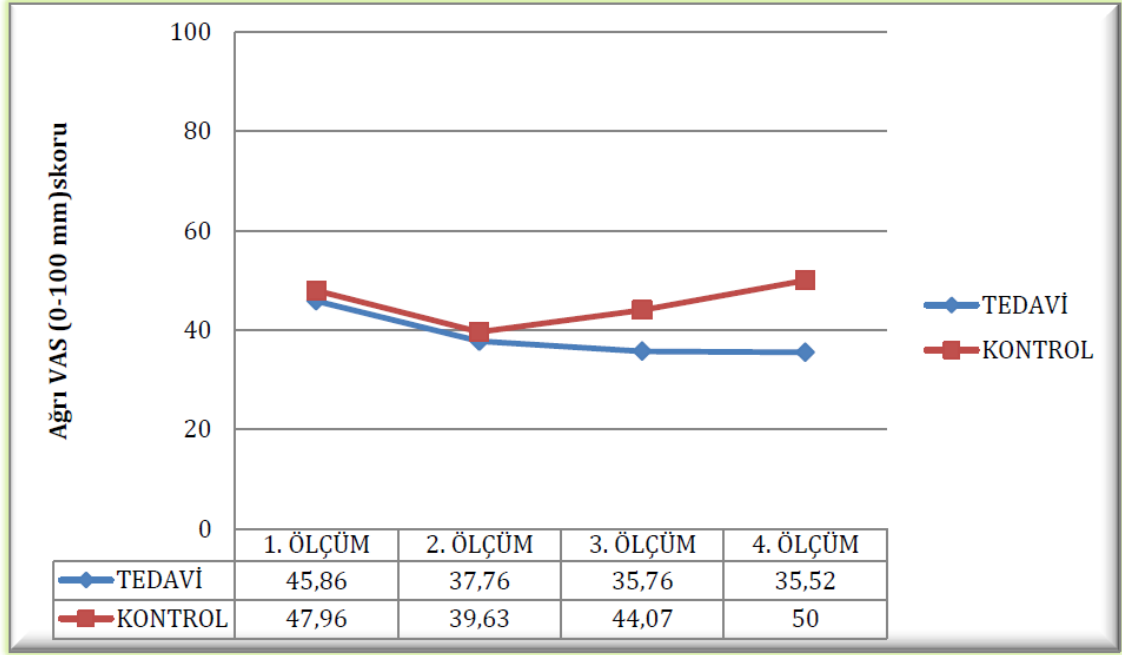
Ağrı VAS (0-100 mm) değerlendirmesi sonucunda; grupların kendi içlerindeki değerlendirmede; tedavi grubunda, tedavi başından, tedavi sonrası 3. ayda yapılan ölçümlere kadar tüm ölçümlerde, ağrı (VAS) değerlendirmesi ortalamalarında azalma seyri olduğu gözlemlendi. Kontrol grubunda ise tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında, ağrı (VAS) skorlarında, tedavi grubundakine benzer bir azalma eğiliminin olmadığı ve tedavi sonrası 3. ayda yapılan ölçümlerde, 1. ölçümdekilere benzer ağrı skorlarının olduğu izlendi. Tedavi grubunda; 3. ölçüm (tedavi sonrası 1. ay) ile 1. ölçüm (tedavi başlangıcı) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,041$) (Tablo 24) (Grafik 1-2).

Gruplar arası değerlendirmede ise 4. ölçüm (tedavi sonrası 3. ay) ve 1. ölçümler (tedavi başlangıcı) arasındaki farkların karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterildi. (Tedavi grubundaki ağrı VAS (0-100 mm) skorundaki azalma, kontrol grubundaki azalmaya göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazlaydı) (Tablo 25) .

Grafik 1: Tedavi ve kontrol gruplarında hastaların ağrı VAS (0-100 mm) değerlendirmeleri ortalamalarının zamana bağlı değişimi



Grafik 2: Tedavi ve kontrol gruplarında hastaların ağrı VAS (0-100 mm) değerlendirmeleri ortalamalarının zamana bağlı değişimi



Tablo 24: Ağrı VAS (0-100 mm) değerlendirmesinin ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin grup içi karşılaştırılması. (Mean rank: verilerin sıra değerleri ortalaması, negatif ranks: negatif farkların sıra değerleri toplamı, pozitif ranks: pozitif farkların sıra değerleri toplamı)

	ÖLÇÜMLER	TEDAVİ	KONTROL
		Mean rank (pozitif ranks/negatif ranks)	Mean rank (pozitif ranks/negatif ranks)
AĞRI VAS (0-100 mm)	2-1	p	p
		10,81/12,63	8,33/13,00
	3-1	0,116	0,158
		11,40/10,88	8,50/12,94
	4-1	0,041	0,666
		15,50/14,10	8,58/13,08
	3-2	0,071	0,502
		8,69/10,95	6,44/6,33
	4-2	0,304	0,325
		13,75/11,61	10,80/6,43
	4-3	0,721	0,135
		13,32/11,81	9,30/7,17
		0,920	0,195

(Wilcoxon Signed Ranks, $p < 0,05$ anlamlı)

Tablo 25: Ağrı VAS (0-100 mm) değerlendirmesinin ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin gruplar arasındaki karşılaştırılması. (*Mean rank: verilerin sıra değerleri ortalaması*)

	ÖLÇÜMLER	TEDAVİ	KONTROL	p
		Mean rank	Mean rank	
AĞRI VAS (0-100mm)	2-1	28,55	28,44	0,980
	3-1	31,47	25,31	0,154
	4-1	32,88	23,80	0,036
	3-2	31,12	25,69	0,192
	4-2	31,48	25,30	0,152
	4-3	30,26	26,61	0,397

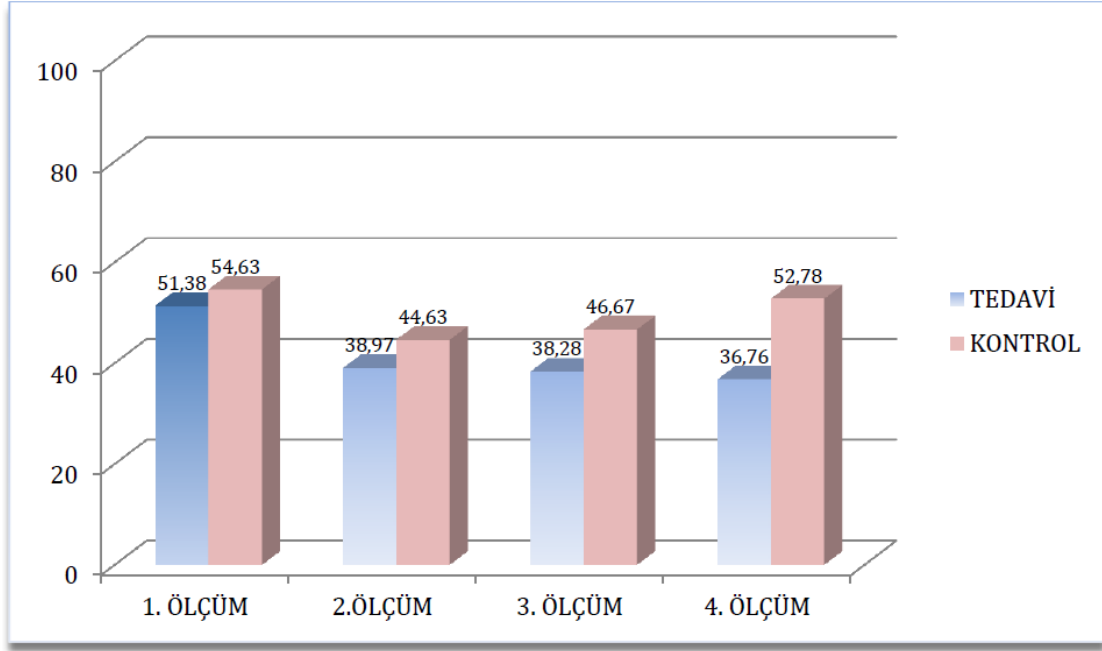
(Mann-Whitney U testi, $p < 0,05$ anlamlı)

4.3.2. HASTANIN GLOBAL DEĞERLENDİRMESİ VAS (0-100 mm) SONUÇLARI

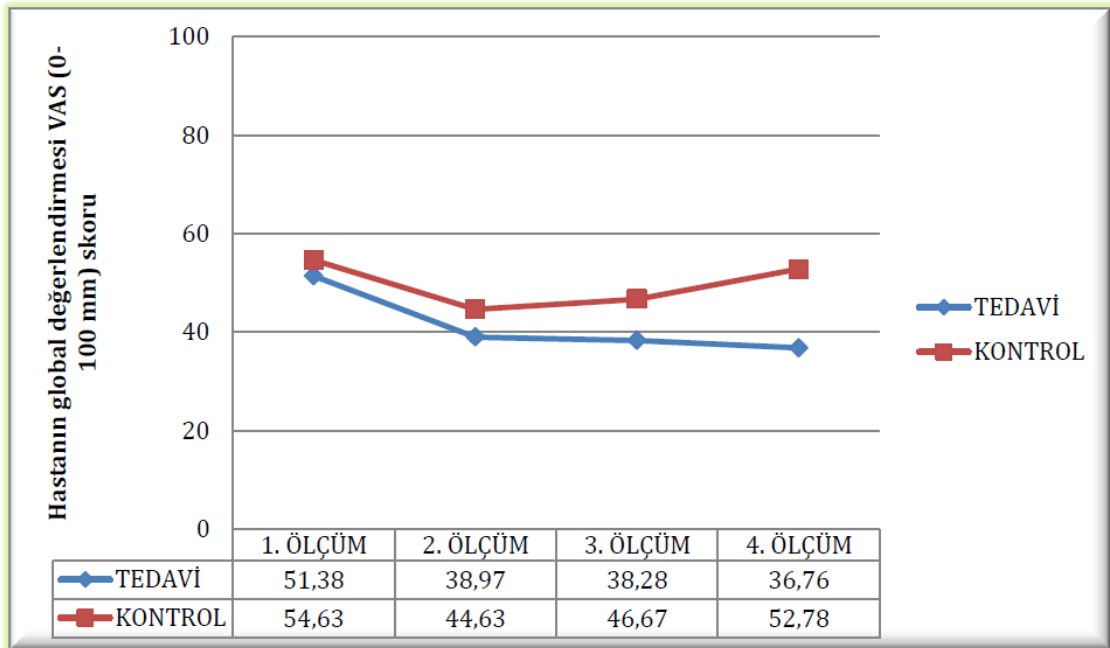
VAS ile hastanın global değerlendirmesi sonucunda; tedavi grubunda, yapılan tüm ölçümlerde, ağrı VAS skorlarındakine benzer şekilde bir azalma seyri olduğu izlendi. Tedavi grubunda; 2. ölçüm (tedavi bitimi) ile 1. ölçüm (tedavi başlangıcı) arasındaki fark ($p:0,005$) ve 4. ölçüm (tedavi sonrası 3. ay) ile 1. ölçüm (tedavi başlangıcı) arasındaki fark ($p:0,03$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,041$). Kontrol grubunda ise; 2. ve 3. ölçüm ortalamalarında, başlangıca göre azalma izlenmesi ile birlikte, tedavi grubunda tüm ölçümlerde izlenen azalma seyrinin olmadığı gözlemlendi. Kontrol grubunda; 2. ölçüm (tedavi bitimi) ile 1. ölçüm (tedavi başlangıcı) arasındaki fark ($p:0,034$) anlamlı bulundu (Tablo 26) (Grafik 3-4).

Gruplar arası değerlendirmelerde ise hastaların global değerlendirmelerinin yapıldığı VAS skorlarındaki değişimlerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmedi (Tablo 27).

Grafik 3: Tedavi ve kontrol gruplarında hastaların; hastanın global değerlendirmeleri VAS (0-100 mm) ortalamalarının zamana bağlı değişimi



Grafik 4: Tedavi ve kontrol gruplarında hastaların; hastanın global değerlendirmeleri VAS (0-100 mm) ortalamalarının zamana bağlı değişimi



Tablo 26: Hastanın global değerlendirmesi VAS (0-100 mm) skorlarının ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin grup içi karşılaştırılması (*Mean rank: verilerin sıra değerleri ortalaması, negatif ranks: negatif farkların sıra değerleri toplamı, pozitif ranks: pozitif farkların sıra değerleri toplamı*)

	ÖLÇÜMLER	TEDAVİ	KONTROL
		Mean rank (pozitif ranks/negatif ranks)	Mean rank (pozitif ranks/negatif ranks)
		p	p
HASTANIN GLOBAL DEĞERLENDİRMESİ VAS (0-100mm)	2-1	11,33/10,94	6,17/11,17
		0,005	0,034
	3-1	8,90/11,66	7,11/12,60
		0,13	0,210
	4-1	15,00/13,05	8,83/10,17
		0,030	0,793
	3-2	11,50/9,83	9,00/4,71
		0,626	0,637
	4-2	14,22/10,66	9,44/8,88
		0,722	0,222
	4-3	14,17/10,61	9,27/8,50
		0,749	0,225

(Wilcoxon Signed Ranks, $p < 0,05$ anlamlı)

Tablo 27: Hastanın global değerlendirmesi VAS (0-100 mm) skorlarının ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin gruplar arasındaki karşılaştırılması (*Mean rank: verilerin sıra değerleri ortalaması*)

	ÖLÇÜMLER	TEDAVİ	KONTROL	p
		Mean rank	Mean rank	
HASTANIN GLOBAL DEĞERLENDİRMESİ VAS (0-100mm)	2-1	30,02	26,87	0,463
	3-1	30,88	25,94	0,252
	4-1	32,45	24,26	0,059
	3-2	29,59	27,33	0,590
	4-2	32,10	24,63	0,082
	4-3	31,14	25,67	0,204

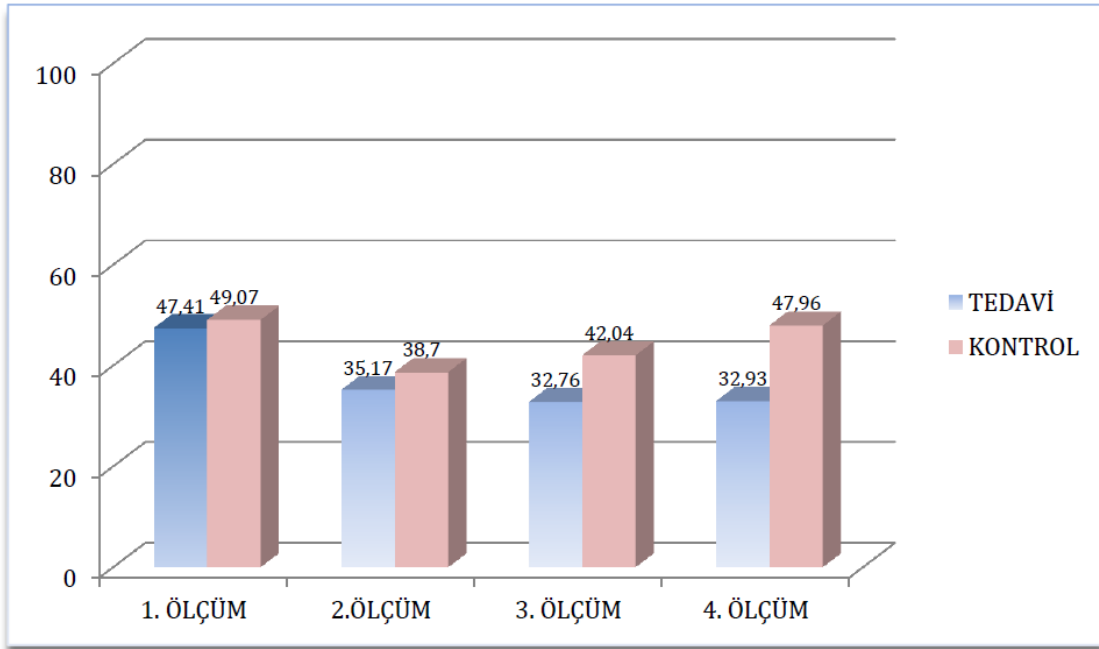
(Mann-Whitney U testi, $p < 0,05$ anlamlı)

4.3.3. DOKTORUN GLOBAL DEĞERLENDİRMESİ VAS (0-100 mm) SONUÇLARI

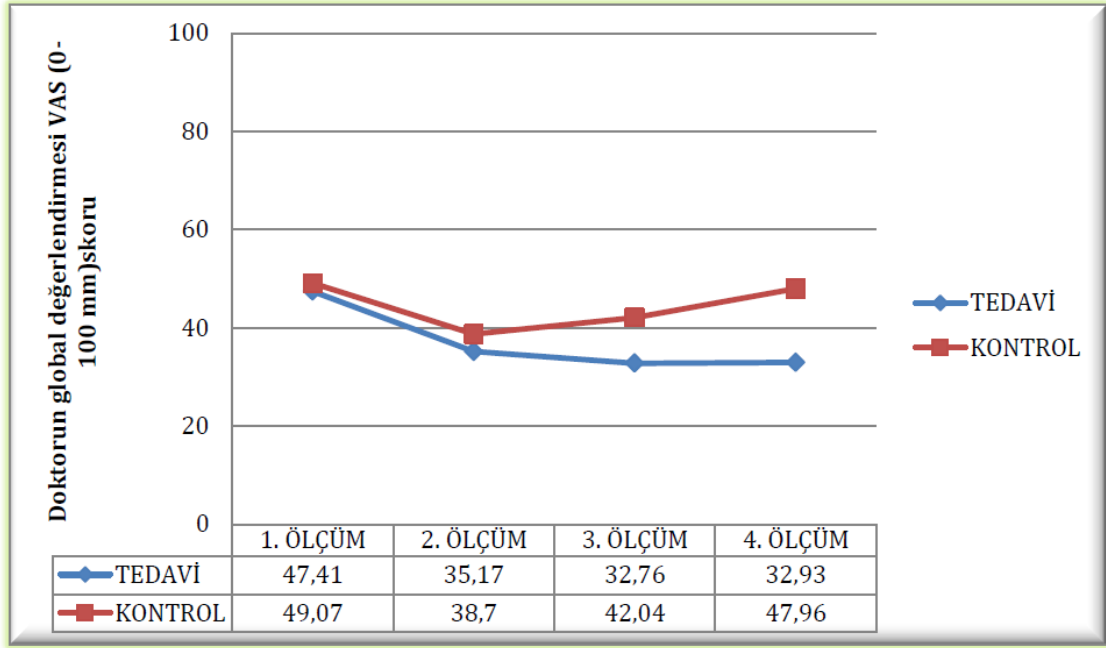
Ölçüm zamanlarındaki değerler grupların kendi içinde karşılaştırıldığında; tedavi grubunda, doktorun global değerlendirmesi VAS (0-100 mm) skorlarının, tedavi başlangıcına göre tüm ölçümlerde, azalma seyrinde olduğu gözlemlendi. Tedavi grubunda; 2. ölçüm (tedavi bitimi) ve 1. ölçüm (tedavi başlangıcı) ($p:0,005$), 3. ölçüm (tedavi sonrası 1. ay) ve 1. ölçüm ($p:0,002$) ve 4. ölçüm (tedavi sonrası 3. ay) ve 1. ölçüm ($p:0,019$) arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi. Kontrol grubunda ise başlangıca göre 2. ve 3. ölçümlerde azalma izlendi. Kontrol grubunda, 2. ve 1. ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,048$) (Tablo 28). (Grafik 5-6).

Gruplar arası değerlendirmede ise 4. ölçüm ve 1. ölçümler arasındaki farklılıkların karşılaştırılması tedavi grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,040$) (Tablo 29).

Grafik 5: Tedavi ve kontrol gruplarında hastaların, doktorun global değerlendirmeleri VAS (0-100 mm) ortalamalarının zamana bağlı değişimi



Grafik 6: Tedavi ve kontrol gruplarında hastaların doktorun global değerlendirmeleri VAS (0-100 mm) ortalamalarının zamana bağlı değişimi



Tablo 28: Doktorun global değerlendirmesi VAS (0-100 mm) skorlarının ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin grup içi karşılaştırılması (*Mean rank: verilerin sıra değerleri ortalaması, negatif ranks: negatif farkların sıra değerleri toplamı, pozitif ranks: pozitif farkların sıra değerleri toplamı*)

	ÖLÇÜMLER	TEDAVİ	KONTROL
		Mean rank (pozitif ranks/negatif ranks) p	Mean rank (pozitif ranks/negatif ranks) p
DOKTORUN GLOBAL DEĞERLENDİRMESİ VAS (0-100mm)	2-1	10,33/11,11 0,003	7,43/12,15 0,048
	3-1	7,10/13,36 0,002	7,00/10,40 0,192
	4-1	13,83/13,40 0,019	8,94/9,06 0,812
	3-2	13,13/10,57 0,484	6,86/6,00 0,479
	4-2	12,61/11,61 0,455	10,85/6,36 0,129
	4-3	13,13/8,75 1,000	8,91/7,60 0,118

(Wilcoxon Signed Ranks, $p < 0,05$ anlamlı)

Tablo 29: Doktorun global değerlendirmesi VAS (0-100 mm) skorlarının ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin gruplar arasındaki karşılaştırılması (*Mean rank: verilerin sıra değerleri ortalaması*)

	ÖLÇÜMLER	TEDAVİ	KONTROL	p
		Mean rank	Mean rank	
DOKTORUN GLOBAL DEĞERLENDİRMESİ VAS (0-100mm)	2-1	29,71	27,20	0,561
	3-1	31,57	25,20	0,139
	4-1	32,79	23,89	0,040
	3-2	31,48	25,30	0,143
	4-2	31,66	25,11	0,128
	4-3	31,14	25,67	0,199

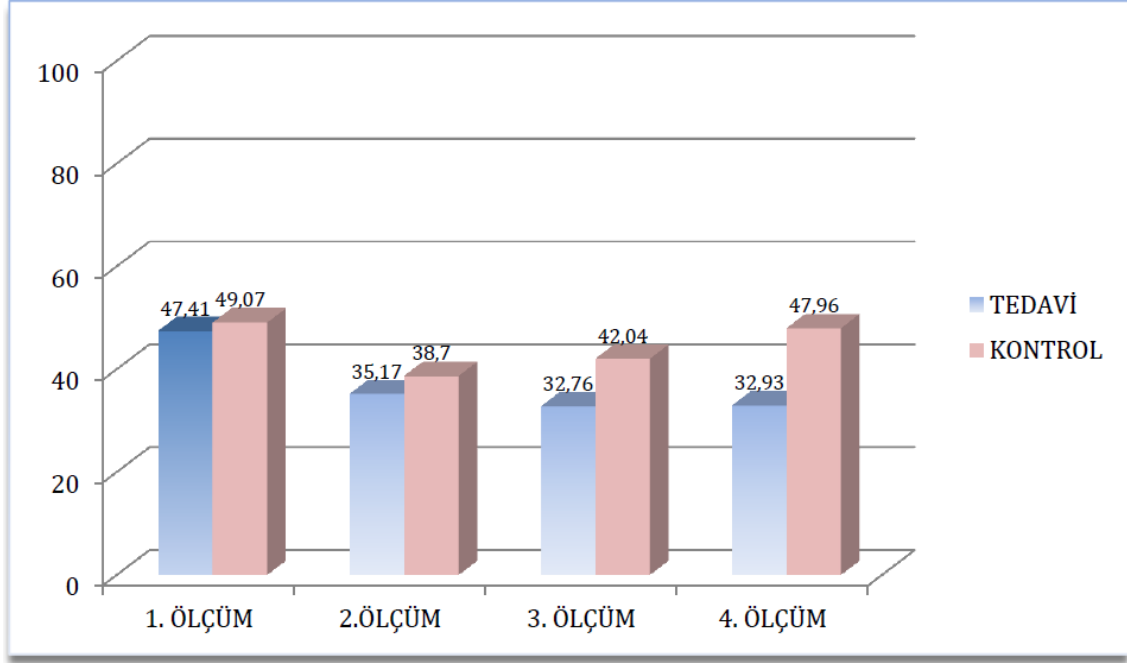
(Mann-Whitney U testi, $p < 0,05$ anlamlı)

4.3.4. HAQ DEĞERLENDİRMESİ SONUÇLARI

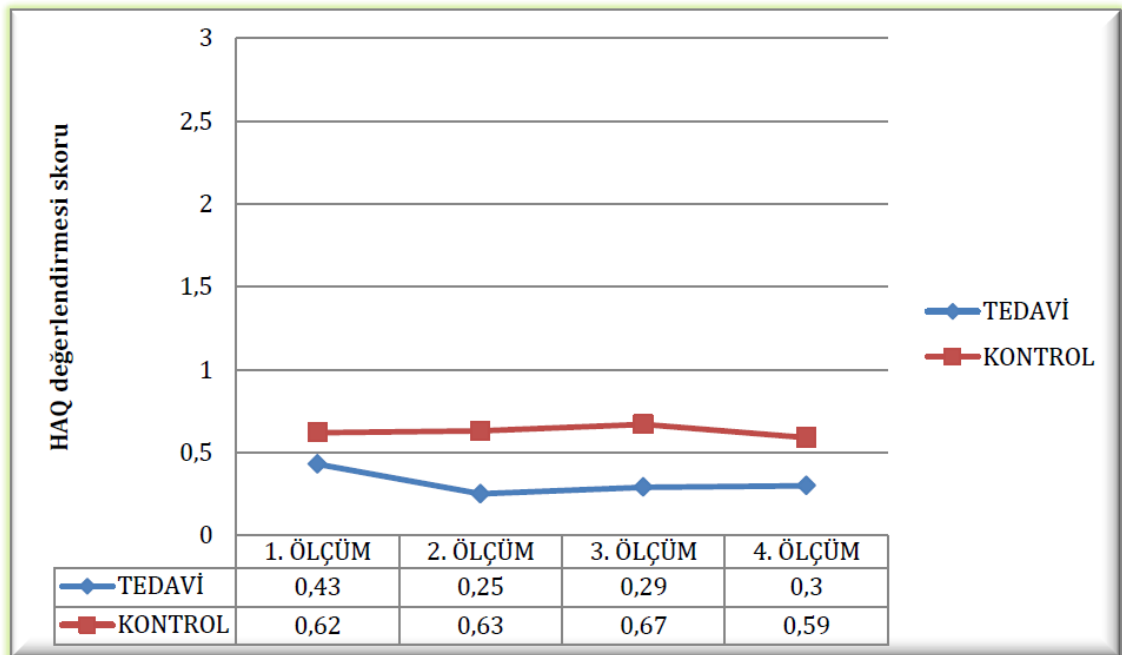
HAQ değerlendirmesinin sonuçları analiz edildiğinde; gruplar içindeki değerlendirmelerde, tedavi grubunda, başlangıca göre değerlendirilen tüm HAQ skorlarında azalma izlendi. Tedavi grubunda; 2. (tedavi bitimi) ve 1. ölçümler (tedavi başlangıcı) ($p:0,000$) arasında ve 3. (tedavi sonrası 1. ay) ve 1. ölçümler ($p:0,001$) arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi. Kontrol grubunda ise başlangıç skorlarına göre azalma gösterilmiş olmakla birlikte bu değişimler arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (Tablo 30) (Grafik 7-8).

Gruplar arasındaki karşılaştırmada ise; 2. ve 1. ölçümler ($p:0,011$) ve 3. ve 1. ölçümler ($p: 0,032$) arasındaki değişimlerin arasındaki fark tedavi grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 31).

Grafik 7: Tedavi ve kontrol gruplarında hastaların, HAQ değerlendirmeleri ortalamalarının zamana bağlı değişimi



Grafik 8: Tedavi ve kontrol gruplarında hastaların, HAQ değerlendirmeleri ortalamalarının zamana bağlı değişimi



Tablo 30: HAQ değerlendirmesinin ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin grup içi karşılaştırılması (*Mean rank: verilerin sıra değerleri ortalaması, negatif ranks: negatif farkların sıra değerleri toplamı, pozitif ranks: pozitif farkların sıra değerleri toplamı*)

	ÖLÇÜMLER	TEDAVİ	KONTROL
		Mean rank (pozitif ranks/negatif ranks)	Mean rank (pozitif ranks/negatif ranks)
		p	p
HAQ DEĞERLENDİRMESİ	2-1	13,00/11,95	11,72/10,46
		0,000	0,728
	3-1	10,10/14,31	13,85/9,54
		0,001	0,696
	4-1	13,94/14,03	14,00/11,29
		0,062	0,100
	3-2	11,50/10,33	6,20/9,67
		0,432	0,247
	4-2	11,32/11,81	9,11/11,64
		0,298	0,387
	4-3	12,56/9,83	7,88/10,80
		0,931	0,327

(Wilcoxon Signed Ranks, $p < 0,05$ anlamlı)

Tablo 31: HAQ değerlendirmesinin ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin gruplar arasındaki karşılaştırılması (*Mean rank: verilerin sıra değerleri ortalaması*)

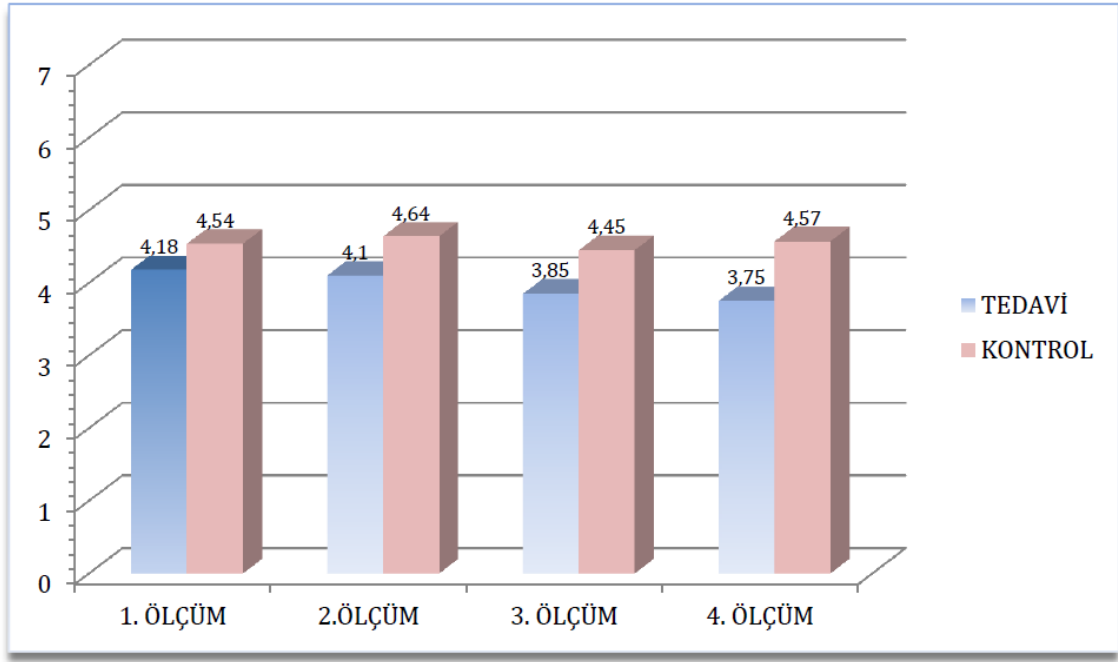
	ÖLÇÜMLER	TEDAVİ	KONTROL	p
		Mean rank	Mean rank	
HAQ DEĞERLENDİRMESİ	2-1	33,79	22,81	0,011
	3-1	33,00	23,67	0,032
	4-1	29,05	27,91	0,792
	3-2	29,67	27,24	0,565
	4-2	25,66	31,56	0,172
	4-3	27,71	29,35	0,702

(Mann-Whitney U testi, $p < 0,05$ anlamlı)

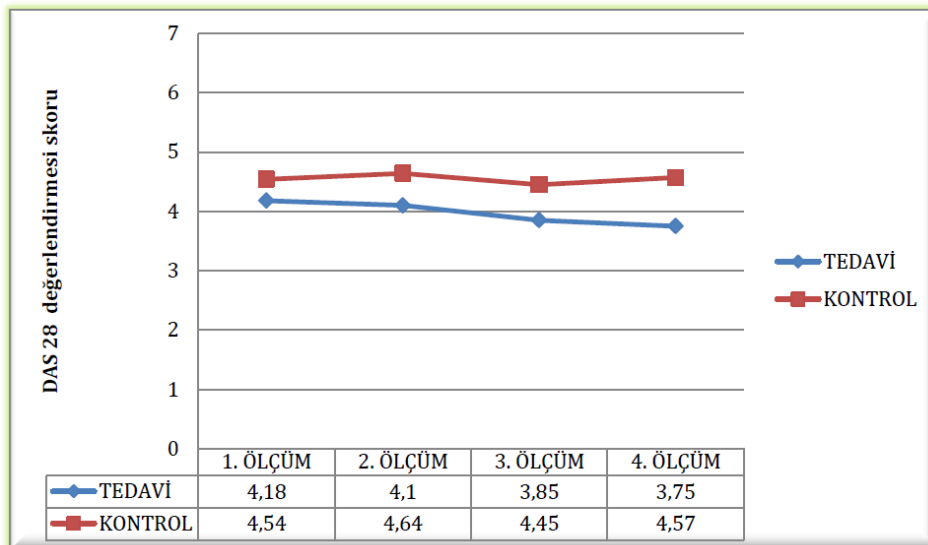
4.3.5. DAS 28 DEĞERLENDİRMESİ SONUÇLARI

DAS 28 skorları incelendiğinde; tedavi grubunda, tüm ölçüm zamanlarında anlamlı olmayan azalma seyri izlenirken, kontrol grubunda ise skorlarda başlangıca göre artış olduğu görüldü (Tablo 32). Gruplar arası karşılaştırmalarda ise değişimler arasındaki farklılıklar anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 33) (Grafik 9-10).

Grafik 9: Tedavi ve kontrol gruplarında hastaların, DAS 28 değerlendirmeleri ortalamalarının zamana bağlı değişimi



Grafik 10: Tedavi ve kontrol gruplarında hastaların, DAS 28 değerlendirmeleri ortalamalarının zamana bağlı değişimi



Tablo 32: DAS 28 değerlendirmesinin ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin grup içi karşılaştırılması (*Mean rank: verilerin sıra değerleri ortalaması, negatif ranks: negatif farkların sıra değerleri toplamı, pozitif ranks: pozitif farkların sıra değerleri toplamı*)

	ÖLÇÜMLER	TEDAVİ	KONTROL
		Mean rank (pozitif ranks/negatif ranks)	Mean rank (pozitif ranks/negatif ranks)
DAS28 DEĞERLENDİRMESİ	2-1	p	p
		13,55/12,57	13,81/10,18
	3-1	0,716	0,603
		14,71/13,05	11,39/11,58
	4-1	0,66	0,435
		13,33/14,33	11,88/13,13
	3-2	0,097	0,830
		9,28/13,75	5,75/7,56
	4-2	0,097	0,116
		12,41/15,09	13,86/9,57
	4-3	0,207	0,520
		13,50/12,61	14,25/9,00
		0,706	0,958

(Wilcoxon Signed Ranks, $p < 0,05$ anlamlı)

Tablo 33: DAS 28 değerlendirmesinin ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin gruplar arasındaki karşılaştırılması (*Mean rank: verilerin sıra değerleri ortalaması*)

	ÖLÇÜMLER	TEDAVİ	KONTROL	p
		Mean rank	Mean rank	
DAS 28 DEĞERLENDİRMESİ	2-1	29,91	26,98	0,50
	3-1	31,72	25,04	0,125
	4-1	31,38	25,41	0,171
	3-2	28,83	28,15	0,873
	4-2	29,33	27,61	0,693
	4-3	28,33	28,69	0,934

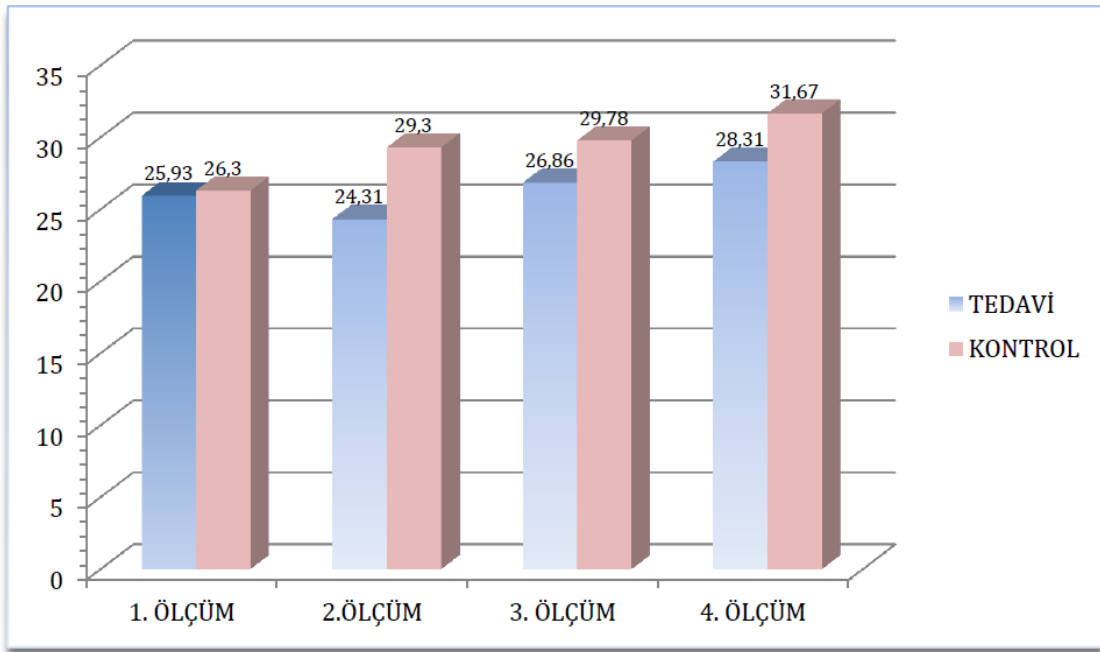
(Mann-Whitney U testi, $p < 0,05$ anlamlı)

4.3.6. ESR (mm/sa) DEĞERLERİ SONUÇLARI

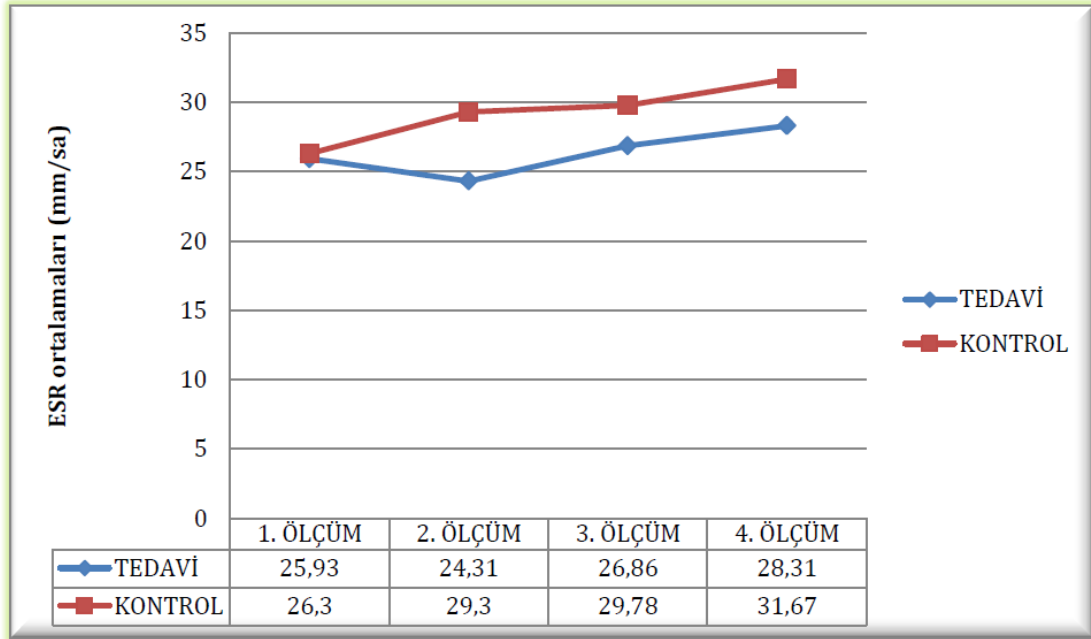
Hastalardan belirlenen ölçüm zamanlarında alınan ESR (mm/sa) değerlerinin bu zamanlara göre olan değişimlerinin, grupların kendi içindeki farklılıklarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi yapıldığında, tedavi grubunda, anlamlı değişiklik izlenmezken, kontrol grubunda 3. ölçüm (tedavi sonrası 1. ay) ile 1. ölçüm (tedavi başlangıcı) (P:0,017) ve 4. ölçüm ile (tedavi sonrası 3. ay) ile 1. ölçüm arasındaki farkta (p: 0,041) istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi (Tablo 34) (Grafik 11-12).

Gruplar arası karşılaştırmada ise ESR (mm/sa) değerlerinin ölçüm zamanlarına göre olan değişimlerinde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmedi ($p>0,05$) (Tablo 35).

Grafik 11: Tedavi ve kontrol gruplarında ESR (mm/sa) ortalamalarının zamana bağlı değişimi



Grafik 12: Tedavi ve kontrol gruplarında ESR (mm/sa) ortalamalarının zamana bağlı değişimi



Tablo 34: ESR değerlerinin (mm/sa) ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin grup içi karşılaştırılması (*Mean rank: verilerin sıra değerleri ortalaması, negatif ranks: negatif farkların sıra değerleri toplamı, pozitif ranks: pozitif farkların sıra değerleri toplamı*)

	ÖLÇÜMLER	TEDAVİ	KONTROL
		Mean rank (pozitif ranks/negatif ranks)	Mean rank (pozitif ranks/negatif ranks)
		p	p
ESR (mm/sa)	2-1	11,55/11,46	12,27/8,94
		0,721	0,126
	3-1	11,07/13,75	13,14/6,71
		0,394	0,017
	4-1	12,97/13,06	12,81/10,14
		0,225	0,041
	3-2	14,93/9,10	6,39/9,50
		0,091	0,753
	4-2	16,07/9,09	10,67/10,25
		0,92	0,390
	4-3	13,92/11,08	11,55/10,40
		0,626	0,689

(Wilcoxon Signed Ranks, $p < 0,05$ anlamlı)

Tablo 35: ESR değerlerinin (mm/sa) ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin gruplar arasındaki karşılaştırılması (*Mean rank: verilerin sıra değerleri ortalaması*)

	ÖLÇÜMLER	TEDAVİ	KONTROL	p
		Mean rank	Mean rank	
ESR (mm/sa)	2-1	31,00	25,81	0,231
	3-1	29,86	27,04	0,515
	4-1	29,71	27,20	0,565
	3-2	27,53	29,54	0,640
	4-2	27,76	29,30	0,723
	4-3	28,10	28,93	0,850

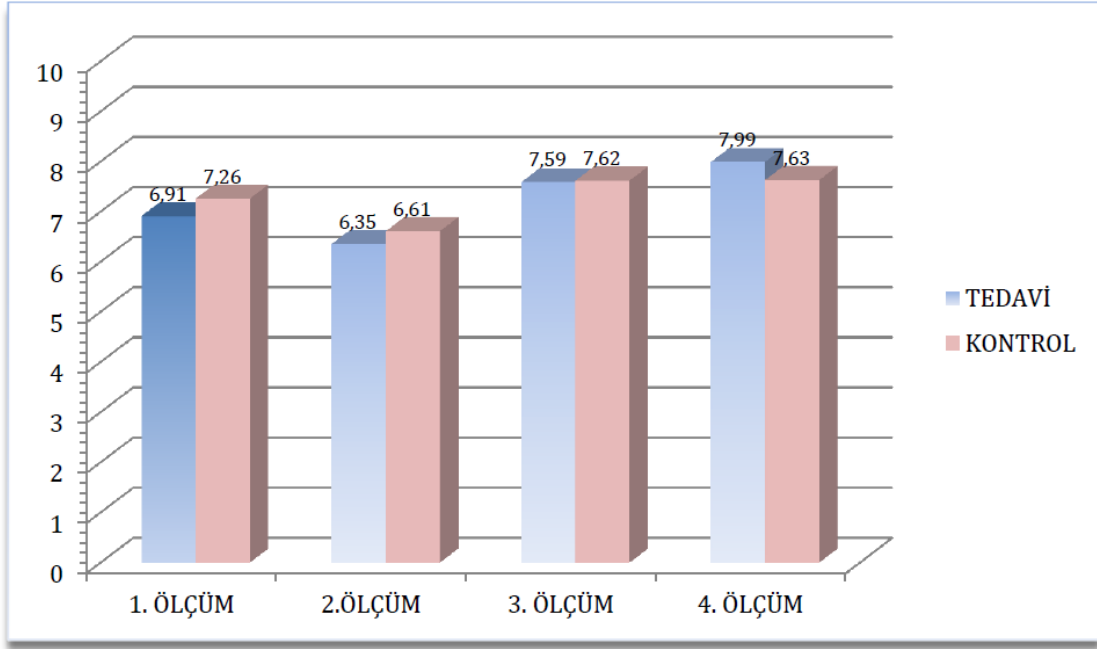
(Mann-Whitney U testi, $p < 0,05$ anlamlı)

4.3.7. CRP (mg/L) DEĞERLERİNİN SONUÇLARI

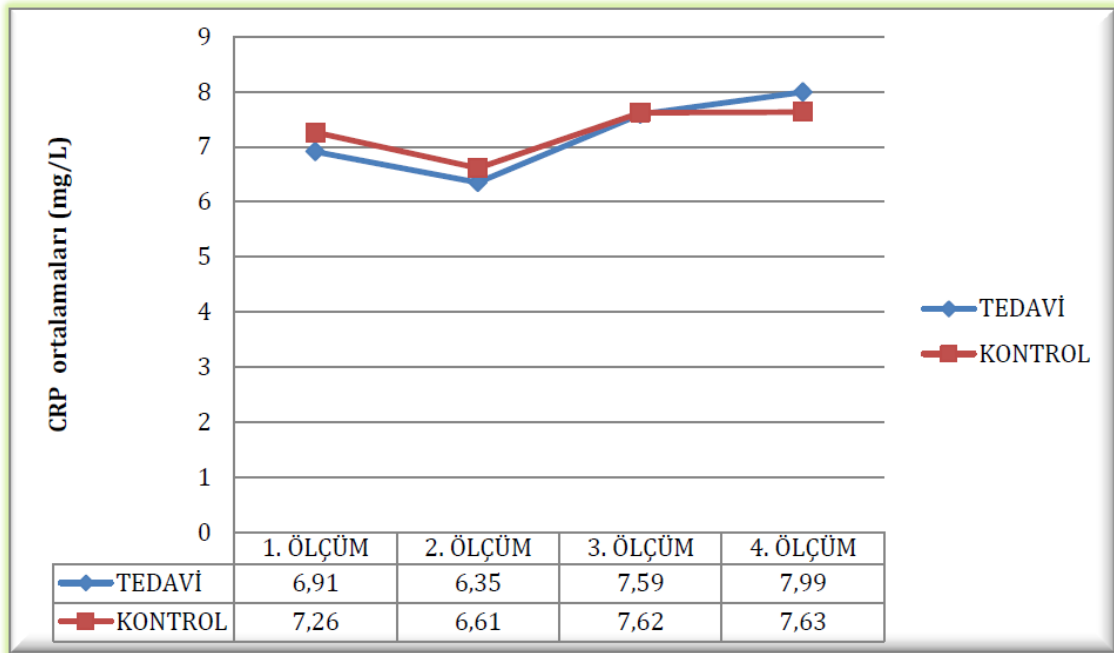
Hastalardan belirlenen ölçüm zamanlarında değerlendirilen CRP (mg/L) değerlerinin; zamana göre olan değişimlerinin, grupların kendi içindeki farklılıklarının, istatistiksel olarak değerlendirilmesi yapıldığında, tedavi ve kontrol grubunda, 2. ölçümde istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma izlendi. Sonraki değerlendirmelerde ise her iki grupta da başlangıca göre anlamlı olmayan artış tespit edildi ($p > 0,05$) (Tablo 36) (Grafik 13-14).

Gruplar arası yapılan karşılaştırmalarda da CRP değerlerinin ölçüm zamanlarına göre olan değişimlerinde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 37).

Grafik 13: Tedavi ve kontrol gruplarında CRP (mg/L), ortalamalarının zamana bağlı değişimi



Grafik 14: Tedavi ve kontrol gruplarında CRP (mg/L) ortalamalarının zamana bağlı değişimi



Tablo 36: CRP (mg/L) değerlerinin ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin grup içi karşılaştırılması (*Mean rank: verilerin sıra değerleri ortalaması, negatif ranks: negatif farkların sıra değerleri toplamı, pozitif ranks: pozitif farkların sıra değerleri toplamı*)

	ÖLÇÜMLER	TEDAVİ	KONTROL
		Mean rank (pozitif ranks/negatif ranks)	Mean rank (pozitif ranks/negatif ranks)
		p	p
CRP (mg/L)	2-1	11,45/14,03	10,73/12,27
		0,196	0,783
	3-1	12,86/14,25	11,86/12,22
		0,909	0,394
	4-1	15,08/13,13	12,14/13,00
		0,848	0,568
	3-2	13,86/9,11	10,08/8,33
		0,089	0,122
	4-2	14,78/12,86	11,47/11,57
		0,254	0,140
	4-3	17,22/11,53	11,00/11,00
		0,603	0,506

(Wilcoxon Signed Ranks, $p < 0,05$ anlamlı)

Tablo 37: CRP (mg/L) değerlerinin ölçüm zamanları arasındaki değişimlerinin gruplar arasındaki karşılaştırılması (*Mean rank: verilerin sıra değerleri ortalaması*)

	ÖLÇÜMLER	TEDAVİ	KONTROL	p
		Mean rank	Mean rank	
CRP (mg/L)	2-1	30,21	26,67	0,416
	3-1	29,50	27,43	0,634
	4-1	29,90	27,00	0,506
	3-2	27,31	29,78	0,568
	4-2	28,83	28,15	0,876
	4-3	30,78	26,06	0,278

(Mann-Whitney U testi, $p < 0,05$ anlamlı)

5. TARTIŞMA

RA genel popülasyonun % 0.5 ile %1'ini etkileyerek tüm dünyada en sık görülen ve önemli derecede morbidite ve mortalite artışına neden olan kronik inflamatuvar bir artrittir (3),(4). Günümüzde RA için tam kür söz konusu değildir, bu nedenle tedavideki amaç ağrı ve kısıtlılığı azaltmak ve hareket yeteneğini düzeltmek olmalıdır (2).

Artritli hastalar için balneoterapi; en eski tedavi yöntemlerinden biridir (2). Türkiye’de; geçmişten günümüze kadar, özellikle romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanımı söz konusu olan, geleneksel balneoterapi ve kaplıca tedavisinin uygulandığı birçok termal ve mineralli kaynak mevcuttur. Geleneksel yöntem esas olarak ampirik ve sezgisel olmasına karşın, bazı önemli modern balneoterapötik yöntemleri de içermektedir (102). Son yıllarda mineralli suların, çeşitli hastalıklardaki kullanımı tüm dünya genelinde tekrar değerlendirilmektedir (6). Kaplıca tedavisi artritin tüm formları için birçok Avrupa ülkesinde, İsrail’de oldukça popüler bir tedavi yöntemidir. Kaplıca tedavisi; Batı Avrupa ülkelerinde ve Türkiye’de termal banyoların ya da deniz banyolarının mevcut olduğu merkezlerde sıklıkla uygulanmaktadır (2).

Çeşitli romatolojik hastalığı olan hastalarda antik çağlardan günümüze kadar, Avrupa ve doğu ülkelerinde çamur tedavisi kullanıldığı bilinmektedir. Yakın zamanlarda; bilimsel kanıt metodolojik kalitenin azlığı, uygun istatistiksel analizlerin yokluğuna bağlı olarak yetersiz gibi gözüküyor olsa da, çamur tedavisinin RA ve AS üzerindeki muhtemel olumlu etkilerini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. (8). Bazı Avrupa ülkelerinde çamur paketi tedavileri romatolojik hastalıkların non-akut fazında kullanıldığı gibi ayrıca ilaç tedavisinin yanında ko-adjuvan tedavi olarak da yaygın olarak kullanılmaktadır (9). Çamur tedavisinin balneoterapinin diğer modaliteleri ile kombinasyon tedavisi şeklinde uygulandığında; RA, PsA, fibromyalji ve osteoartrit gibi hastalıkların semptomları üzerinde iyileştirici etki sağladığı gösterilmiştir (82).

RA tedavisinde balneoterapinin etkileri ile ilgili çalışmalar ile sayıca kıyaslandığında, peloidoterapinin RA üzerindeki etkilerini gösteren az sayıda klinik çalışma mevcuttur. Biz çalışmamızda; 2 hafta süreyle haftada 5 kez kil niteliğindeki peloid uygulamasının, RA’li hastaların ağrı, eklem fonksiyonları ve yaşam kalitesi üzerine kısa ve orta dönem etkilerini, randomize kontrollü bir çalışma dizaynı ile

araştırdık. Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde; RA'li hastaların ağrılı ve şiş eklemlerine uygulanan peloidoterapi ile, tedavi grubunda tedavi sonrası 1. ayda, başlangıça göre ağrıda anlamlı azalma olduğu görüldü. Ayrıca; tedavi grubundaki hastaların, tedavi bitiminde ve tedavi sonrası 3. ayda yapılan değerlendirme sonuçlarında, hasta global değerlendirmesinde başlangıça göre anlamlı iyileşme tespit edildi. Değerlendirici doktor tarafından yapılan global değerlendirmede; tedavi bitimi yapılan her ölçümde başlangıça göre düzelme olduğu saptandı. Hastaların genel eklem fonksiyonları ile beraber yaşam kalitesini de gösteren HAQ sonuçları analiz edildiğinde; tedavi grubunda tedavi sonunda ve 1. ayda başlangıça göre anlamlı iyileşmeler olduğu görüldü. Tedavi grubunda; bakılan DAS 28 skorlarında, istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzelmeler görüldü. Sadece rutin medikal tedavileri ile takip edilen kontrol grubunda ise hastaların kendilerini değerlendirmesinde 2 hafta sonra yapılan 2. ölçümde başlangıça göre anlamlı iyileşme tespit edildi. Doktorun global değerlendirmesinde de 2. ölçümde anlamlı iyileşme tespit edildi. İlginç bir şekilde tedavi grubunda ölçülen ESR değerleri farklılıkları arasında anlamlı fark gözlenmezken, kontrol grubunda ESR değerlerinde başlangıça göre 1. ve 3. ay ölçümlerinde artış gösterildi. Gruplar arasında, tedavi ve kontrol grubundaki hastaların, değerlendirme skorlarında ölçüm zamanları arasındaki farklılıklarının karşılaştırıldığı sonuçlarda ise 3. ayda hastanın ağrısının değerlendirildiği VAS skorlarında; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi grubunda daha belirgin iyileşmeler olduğu görüldü. Ayrıca; 3. ayda doktorun hastayı değerlendirmesinde de tedavi grubundaki üstünlük anlamlı bulundu. HAQ sonuçlarında ise tedavi bitimi ve tedaviden sonraki 1. ayda tedavi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı iyileşme olduğu tespit edildi.

Codish ve arkadaşları (82); ACR tanı kriterlerine göre tanı almış RA'li hastalarda evde uygulanan çamur uygulamalarının, hastaların elleri üzerindeki etkilerini araştırmışlar. Bizim çalışmamıza benzer bir şekilde; el bilekleri, MKF eklem, PİF eklemlerinde aktif artriti ya da ağrısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş. Bu çalışmada başlangıçta ağrılı eklemlerin ortalama sayısı 10 olarak belirlenmiş ve tedavi sonundaki %30'luk azalma iyileşme olarak kabul edilmiş. 45 kişiden oluşan hastalar tedavi ve kontrol grubu olarak 2 gruba randomize edilmişler. Tedavi grubundaki hastalardan (n:22) mineralden zengin; kontrol grubundaki hastalardan ise (n:23) minerali uzaklaştırılmış çamuru evlerinde uygulamaları istenmiştir. Böylece hastaların tedaviye kör olması sağlanırken, doktorun da hastaların hangi tip çamur kullandığını

bilmesi engellenerek çalışmanın çift kör dizaynı sağlanmıştır. Bizim çalışmamızda kontrol grubu sadece medikal tedavi ile takip edildiğinden kör olmaları imkansızdı, fakat değerlendirme yapan doktor, değerlendirmeyi yaparken hasta gruplarından habersizdi (tek kör). Codish ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada; hastalardan çamurları 30-35° C'ye ısıtılmış mikrodalga fırında hazırlamaları ve her 2 ellerine de eldiven şeklinde sürmeleri istenmiştir. Çalışmamızda; 41-42°C'ye ısıtılmış kil niteliğinde çamur, kliniğimizde balneoterapi ünitesinde yetkili hemşire tarafından hastaların ilgili eklemlerine uygulandı. Bu noktada; çalışmalar kullanılan çamurların sıcaklıkları ve uygulanma şekli açısından farklılık göstermektedir. Codish ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada bizimkine benzer olarak her iki hasta grubu da, tedavi ve değerlendirmelerin olduğu sürelerde rutin medikal tedavilerine devam etmiştir. Değerlendirmeler yine bizimkine benzer olarak tedavi öncesi, tedavi bitimi, tedavi sonrası 1. ay, tedavi sonrası 3. ayda yapılmıştır. Değerlendirme parametresi olarak; her iki eldeki şiş ve hassas eklem sayısı, 0-10 cm'lik vizüel analog skalası ile hastanın ağrı değerlendirmesi ve doktorun hastalık şiddeti değerlendirmesi kullanılmıştır. Sonuçta hasta ve doktor değerlendirmelerinde; her iki grupta da, ölçüm zamanlarının hepsinde, istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu gösterilmiştir (82). Bizim çalışmamızda da doktor değerlendirmeleri tedavi grubunda tüm ölçümlerde, hasta ağrı değerlendirmesi ise 1. ayda başlangıca göre daha iyi bulundu. Kontrol grubunda ise doktorun global değerlendirmesi 1. ayda istatistiksel olarak daha iyiydi, ancak ağrıda anlamlı farklılık yoktu.

Bu çalışmanın sonucunda da bizim çalışmamızda olduğu gibi ağrıda azalmanın tespit edilmiş olması; kısa süreli termal stresin ağrıyı azaltıcı mekanizması ile açıklanabilir. Sıcılığın artması; noradrenalin, kortizol ve büyüme hormonu gibi hormonların salgılanmasında artışa neden olmaktadır. Bu hormonların antiinflamatuvar özelliklerinin, çamurun etki mekanizmasında da önemi olduğu düşünülmektedir. Bu hormonlarla birlikte beta endorfinin de salgılanmasında artış olması; analjezik etkiden sorumlu olabilir (9) (66) (103) (104). Her ne kadar Codish ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, mineral içeriği yıkanarak uzaklaştırılmış yani mineralsiz çamur uygulaması yapılan grupta da, hastanın ağrı ve doktorun genel değerlendirmelerinde iyileşme tespit edilmişse de, yapılan bazı çalışmalarda, çamur tedavisinde kimyasal faktörlerin de önemli rol oynayabileceği öne sürülmüştür.

Biz çalışmamızda 40-41°C'ye ısıtılmış sıcak peloid uygulaması yaparak hastaların ağrılarını değerlendirdikleri VAS skorlarında peloidoterapi grubunda 1. ayda anlamlı iyileşme elde ettik. Peloid uygulanarak olmasa da RA'li hastaların ağrı eşikleri üzerinde sıcak ve soğuk uygulamaların karşılaştırıldığı bir takım çalışmalar mevcuttur. Örneğin; RA'li hastaların ağrı eşikleri üzerinde sıcak ve soğuk uygulamaların etkilerinin araştırıldığı non-randomize kontrolsüz bir çalışmada (105); 30 RA'li hastanın sıcak banyo (30-35°C) ve buz masajı uygulamalarından sonra, uygulamanın hemen sonrasında, 10. dakikada ve 30. dakikada ağrı eşikleri ölçülmüş. Sıcak ve soğuk uygulamaları sonrasında yapılan değerlendirmelerde, hastaların ağrı eşiğinde yükselme olduğu görülmüştür. 10 ve 30 dakika sonra yapılan ölçümlerde ise kriyoterapi sonrasında ağrı eşiğindeki yükselmenin devam ettiği, fakat sıcak banyo uygulamasında bunun devam etmediği gösterilmiştir. Hiçbir ölçüm zamanında gruplar arasındaki ağrı eşiği değerlerinde anlamlı farklılık gösterilmemiştir. Bu çalışmanın sonucunda RA'li hastalarda her iki uygulama metodunun da yararlı etkileri olduğu öne sürülmüştür (105).

İndüklenmiş akut diz artritli ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise (106), ağrı ile ilişkili hareketlerin azalması üzerinde sıcak ve soğuk uygulamalarının etkileri araştırılmış; bu amaçla ratlar üzerinde; yüzeysel sıcak (40°C) ve soğuk (4°C) uygulamaların etkileri; henüz artrit indüklenmeden önce, indükledikten sonra ve sıcak ve soğuk uygulamalar yapıldıktan sonra test edilmiştir. Ratların diz eklemlerine %3'lük kaolin ve %3'lük karragenan maddesi verilmek suretiyle artrit indüklenmiştir. Pençe geri çekme, spontan ağrı davranışları, eklem çapları değerlendirilmiş ve sonuçta; soğuk uygulamadan sonra, inflamasyon olan dizde pence geri çekmede anlamlı azalma görülmüştür. Fakat eklem çapında ya da ağrı davranışlarında değişiklik gösterilmemiştir. Sıcak uygulaması ise spontan ağrı davranışlarında azalmaya yol açmıştır. Sıcak uygulamasından sonra pençe geri çekmesinde gecikme ve eklem çapı ölçümlerinde anlamlı bir etki gösterilmemiştir (106). Benzer şekilde bizim çalışmamızda hastaların ağrılı eklemlerine 41-42 derece sıcaklıkta 20 dakika süreyle peloidoterapi uygulandı. Tedavi grubunda çalışma sonunda ortaya çıkan Ağrı VAS (0-100 mm) değerlendirmesindeki anlamlı iyileşme, bu çalışmadaki 40 derece sıcak uygulamasıyla elde edilen ağrı azalmasıyla benzerlik göstermektedir. Sluka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uzun dönem sonuçları değerlendirilmemiştir ancak bizim çalışmamızda ağrı VAS (0-100 mm) skorlarında elde edilen iyilik halinin 1. ay sonunda da devam ettiği görüldü.

1996 yılında Karagülle ve arkadaşlarının; Freund adjuvanı vermek suretiyle ratların sağ arka pençelerinde deneysel artrit meydana getirdikleri bir çalışmada; ratlar 3 gruba ayrılmış. 1. grup 37 °C 10mg -2 değerlikli sülfür içeren banyo tedavisi almış, 2. grup 37 °C düz su ile tedavi almış, 3. grup ise kontrol grubu olarak kabul edilmiş ve herhangi bir tedavi almamıştır. Uygulanan banyo tedavisi enjeksiyondan sonraki 1. günde başlatılmış, 4 hafta boyunca, haftada 6 gün olacak şekilde, 20 dakika süre ile uygulanmıştır. Enjeksiyon yapılan ve yapılmayan pençelerdeki ödem; civa taşıma yöntemi ile ölçülmüştür. Sonuç olarak; sülfür banyosu ile tedavi edilen grupta, sağ pençede hızlı bir şekilde ödem meydana geldiği, bununla birlikte sol pençede gelişen artrit daha geç geliştiği ve daha hızlı iyileştiği gösterilmiştir. Bu sonuçlar ışığında; sülfür banyolarının, ratlar üzerinde yapılan, deneysel kronik artrit modeli üzerinde, antiinflamatuvar etkileri olduğu, deneysel akut artrit modeli üzerinde ise pro-inflamatuvar etkilerinin olduğu bildirilmiştir (107).

Benzer şekilde; Cozzi ve arkadaşlarının (72) İtalya’da, 30 deney faresinin sağ arka pençelerinde Freund’s complete adjuvant’ı sub-plantar enjeksiyon ile verilmek suretiyle adjuvan artrit oluşturdıkları bir çalışmada; fareler 3 gruba ayrılmıştır. Her birinde 10 fare olan gruplardan birine çamur banyosu (42-43 °C doğal kil niteliğindeki çamur) ve bunu takiben 38°C % 6’lık NaCl içeren termomineral su uygulaması toplam 10 dakika süre ile yapılmıştır, diğer gruba indometazin verilmiş, son grup ise kontrol grubu olarak kabul edilerek peroral tuz verilmiştir. Pençe volümleri enjeksiyon yapıldıktan hemen sonra ve 2. 10. 15. ve 20. günlerde plethysmometry ile ölçülmüş ve TNF-alfa ve IL-1 beta değerlerine enjeksiyon sonrası 12. saatte, 2. 10. 15. ve 20. günlerde bakılmıştır. Sonuçta, ilk etapta, Freund adjuvanı verilen farelerde pençe volümünde, TNF-alfa ve IL-1 beta serum seviyelerinde hızlı bir artış kaydedilmiştir. Randomizasyon sonrası çamur banyosu uygulanan grupta, tedavi sonrasında ölçülen pençe volümlerinde, TNF-alfa ve IL-1 beta serum seviyelerinde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterilmiştir ($p<0,01$). Bu çalışmanın sonuçları, çamur banyosu uygulamalarının adjuvan artrit geliştirilmiş fareler üzerindeki antiinflamatuvar etkilerini destekler niteliktedir. Bu durum; termal tedavilerin bazı inflamatuvar romatolojik hastalıklar üzerindeki anti inflamatuvar etkilerini açıklayabilir (72). Bizim çalışmamızda da; aktif eklem bulgusu olan RA’li hastalarda; benzer sıcaklık aralığında uygulanan peloidoterapi sonrası tedavi bitiminde inflamatuvar gösterge olarak ESR ve CRP değerleri ölçüldü. Kür sonunda ESR ve CRP

düzeylerinde her iki grupta da istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmayan azalma belirlendi. Tedavi grubunda ESR ve CRP düzeylerinde yükselme olmazken, kontrol grubunda 1. ve 3. ay ölçümlerinde ESR düzeylerinin tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği belirlendi. Buradan yola çıkılarak, peloidoterapinin RA'de antiinflamatuvar etkilerinin varlığından söz edilebileceği düşünülmektedir.

Caporali ve arkadaşları (8) orta derecede aktif RA hastalarında çamur banyosu uygulamasının güvenilirliğinin değerlendirilmesi amacıyla bir çalışma planlamıştır. Sıcak uygulamanın RA'lı hastaların inflame eklemleri üzerindeki olası zararlı etkilerinden kaçınmak amacıyla; ilk 50 hastadan sonra körleme bozulmadan ara bir analiz yapılması planlanmıştır. Çalışma Abano Terme (Paudra, İtalya) bölgesinde yapılmıştır. Tedavi grubundaki hastalar bilgisayar sistemi ile matür çamur tedavisi alan grup ve immatür çamur tedavisi alan grup olmak üzere iki gruba randomize edilmiştir. Hastalar toplam 12 gün süre ile tedavi almıştır. Matür çamur; tüm vücuda 15-20 dakika süre ile 39-40°C sıcaklıkta uygulanmış, hastalara duş aldıktan sonra sıcaklığı 37-38 °C olan termal banyo tedavisi 10-12 dakika süre ile verilmiştir. Tedavi grubundaki diğer hastalar ise immatür çamur, yıkanmış ve daha düşük konsantrasyondaki (olgun olmayan) çamur ile tedavi edilmiştir. Bu çalışmadaki olgun çamur; doğal kil brom-iyot içeren doğal termomineral su ile karıştırılarak, 70°C sıcaklıkta en az iki ay boyunca, termal çamurdan serbestlenen sulfolipid bir bileşim üreten mavi yeşil alglerden oluşan termofilik mikrofloranın gelişimiyle meydana gelen, maturasyon sürecine maruz bırakılarak elde edilmiştir. Kontrol grubu olarak; Pavia Üniversitesi Hastanesi Romatoloji Kliniğinde, cinsiyet, yaş, hastalık aktivitelerine göre eşleştirilmiş RA hastaları çalışmaya alınmıştır. Bu hastalar sıcak uygulama almamıştır. Tüm hastalar aynı romatolog tarafından; tedavi öncesinde (vizit 1), tedavi bitiminde (vizit 2), 4 hafta sonra (vizit 3), tedavi bitiminden 6 ay sonra (vizit 4) değerlendirilmiştir. Kontrol grubundaki hastalar ise vizit 4 hariç tüm kontrollerde değerlendirilmiştir. Hastaların her vizitinde; fizik muayene, hassas ve şiş eklem sayısı, hastalık aktivitesi, hasta global değerlendirmesi, hastalık aktivitesi doktor global değerlendirmesi, 100 mm VAS ile ağrı değerlendirmesi, sağlık değerlendirme sorgulaması (HAQ), serum C reaktif protein seviyesi, hastalık modifiye edici ilaç kullanımı, non-steroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımı, oral kortikosteroid dozu, DAS 28, yan etki değerlendirmeleri yapılmıştır. Bu analizlerin birincil sonlanma kriteri; hastalık alevlenmesi olarak belirlenmiştir. Tedavi grubunda ve kontrol grubunda; Vizit 1'e göre Vizit 2 ya da 3'de DAS'da 0,6 birimden

fazla olan yükselme ile gösterilen kötüleşme alevlenme olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın ikincil sonlanma kriterleri; sıcak uygulamanın muhtemel pozitif etkileri ile ilgili olarak belirlenmiş, bu amaçla tedavi sonrasında tedavi grubunda; DAS, HAQ, şiş eklem sayısı, serum CRP seviyesi değerlendirmeleri yapılmıştır. Ayrıca; kontrol ve tedavi grubundaki hastaların; ziyaret 1'den ziyaret 3'e kadar olan; DAS, HAQ, ve CRP seviyelerindeki değişikliklerine bakılmış ve aralarındaki fark karşılaştırılmıştır. Son olarak RA'lı hastalarda çamur banyosu tedavisinin tolerabilitesini değerlendirmek amacıyla tedavi grubundaki hastalarda görülen yan etki sıklığı değerlendirilmiştir. Sonuçta; alevlenme değerlendirildiğinde; 2. ziyarette tedavi grubundaki hastaların sadece birisinde relaps gösterilmiştir (DAS'da 1,3 birimlik yükselme). 3. ziyarette 2 grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Her 2 gruptan da ikişer hastada hastalık alevlenmesi olmuştur). Sıcak uygulamanın genel güvenilirlik değerlendirmesinde; tedavi bitiminde yapılan değerlendirmede (ziyaret 2); tedavi grubunda incelenen tüm değerlerde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düşüşler saptanmıştır ($p<0,05$). İzlem sürecinin sonunda; 24 hastanın (%48) DAS değerlerinin başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir ($p<0.001$). Ayrıca HAQ'da ($p<0.017$) ve şiş eklem sayısında ($p<0.001$) da istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler gösterilmiştir. Ziyaret 3'de; tedavi grubundaki 33 hastada (%66) ve kontrol grubundaki 12 (%24) hastada DAS değerlerinde 0,6'dan fazla iyileşme gösterilmiş ve bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Tedavi grubunda kontrol grubuna göre; HAQ skorları ve CRP ortalama değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlılık göstermeyen azalma saptanmıştır. Sonuç olarak Caporali ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışma bize; sıcak uygulamanın orta şiddetli RA hastalarında negatif etkisinin olmadığını göstermektedir. 39-40°C'lik çamur uygulamalarının (matür-immatür) hastalık aktivitesinde kötüleşmeye neden olmadığı görülmüştür. Buna göre; çamur tedavisinin hafif-orta şiddetli RA hastalarında güvenli olduğu söylenebilir (8). Bizim çalışmamızda da sonuçlar değerlendirildiğinde; tedavi grubundaki hastaların tedaviyi iyi tolere ettikleri gözlemlendi. Sadece bir hastada peloid uygulamasını takiben lokal hafif seyirli cilt reaksiyonu tespit edildi. Bu cilt reaksiyonu uygulama kesildikten sonra 1 gün içerisinde hafifleyerek kayboldu.

Caporali ve arkadaşları (8), ayrıca; DAS değerlerinde, şiş eklem sayısında ,HAQ değerlerinde; tedavinin 2. haftasından sonra 6. aya kadar devam eden düşüşler göstermiştir. Yine; tedavi sonrasında 2. haftada yapılan ölçümlerde tedavi grubu, çamur

uygulaması verilmeyen kontrol grubu ile kıyaslandığında; DAS 28 değerinde daha fazla iyileşme olduğu gösterilmiş ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da çamur tedavisi verilen grupta tedavi bitimi ve tedavi sonrası 1. ay ölçümlerinde HAQ skorlarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzelmeler gösterildi, ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte; tedavi grubunda, her ölçüm zamanında DAS 28 ortalamalarında azalma kaydedildi. Bu bakımdan sonuçlarımız; Caporali ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmanın sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. Caporali ve arkadaşları bu yararlı etkilerin; sıcak uygulamanın, ağrıyan kasları gevşeterek ağrıyı azaltıcı etkisi, bölgede dolaşımı artırıcı etkileri ve ek olarak kaplıca ortamının etkileri olabileceğini ileri sürmüştür. Bizim çalışmamız hastane ortamında ve ambulatuvar olarak yapıldığından, Caporali ve arkadaşlarının çalışmasında da bahsedilen, kaplıca ortamının psikolojik etkisinin dışlanması bakımından önemlidir.

Buljina ve arkadaşları (108); RA'li hastaların elleri üzerinde; buz masajı, termal banyo, parafin banyosu uygulamalarını içeren fiziksel terapinin kısa dönem etkilerini araştırmak üzere bir çalışma planlamıştır. Bu amaçla randomize olarak seçilmiş 38 kadın, 12 erkek olmak üzere toplamda, 50 RA hastası fiziksel rehabilitasyon uygulaması yapılacak tedavi grubuna dahil edilmiştir. Randomizasyonla seçilen 50 RA hastası ise kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. Klinik değerlendirme için; ESR, ağrı yoğunluğu, PIF eklem çapı ve Ritchie indeksi değerlendirme parametreleri olarak belirlenmiştir. Elin fonksiyonel durumunun belirlenmesi için ise; el sıkma gücü, parmak uc uca dokunma, parmak anahtar kavrama gücü, parmak hareket açıklığı, günlük yaşam aktivitesi parametreleri kullanılmıştır. Çalışma tek kör olarak toplamda 3 hafta sürede tamamlanmıştır. Değerlendirmeler çalışma başlangıcında ve bitiminde gerçekleştirilmiştir. Sonuçta; fiziksel terapi verilen grupta 3 hafta sürelik tedavi sonrasında başlangıç değerlerine göre, bir çok klinik parametrede istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gösterilmiştir. ESR ve PIF eklem çapında klinik olarak iyileşme görülmüş fakat bu parametrelerdeki değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Hastaların; el ağrısında, eklem hassasiyetinde, parmak hareket açıklığında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmelerin olduğu görülmüştür. Kontrol grubundaki hastalarda tedavi bitiminde tüm parametrelerde kötüleşme gösterilmiştir. Sonuç olarak kısa dönemde; fiziksel terapi ve kısmen egzersiz tedavisinin RA'li ellerin fonksiyonel durumu üzerinde belirgin iyileşmeye neden olduğu belirtilmiştir (108). Biz

de çalışmamızda; RA'li hastalarda eklem fonksiyonları ve yaşam kalitesini değerlendiren HAQ sorgulamasını kullandık. Tedavi grubunda; tedavi bitiminde ve tedavi sonrası 1. ayda anlamlı iyileşmeler belirledik. Bu yönüyle ekleme dışarıdan uygulanan balneoterapotik yöntemlerin; eklem fonksiyonları üzerindeki etkileri, iyileşme yönünde olup, her iki çalışmada da paralellik göstermektedir.

2009 yılında yayınlanmış Stojanovic ve arkadaşlarının yaptığı bir randomize ve kontrol grubu olmayan çalışmada (109); içinde çamur uygulamasının da yer aldığı balneoterapinin orta derecede aktivitesi olan RA hastalarının aktivite, fonksiyonel kapasite ve yaşam kaliteleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Amaç olarak bizim çalışmamıza benzer nitelikte olan bu çalışmaya; DMARD tedavisi (%85 MTX) almakta olan 73 RA hastası dahil edilmiştir. Hastalar Niska Banja Enstitüsü Klinik Romatoloji bölümünde hospitalize edilen hastalardan seçilmiştir. Hastalara medikal tedavi ile birlikte hidroterapi (oligomineral, homeothermik, düşük radyo aktiviteli su), peloid tedavisi, elektroterapi ve kinezyoterapi uygulanmıştır. Balneoterapinin öncesinde ve sonrasında hastalar HAQ, QOL-RA (Quality of Life Rheumatoid Arthritis) skalaları ile değerlendirilmiştir. Hastalık aktivitesini ölçmek için ise bizim çalışmamızdakine benzer şekilde DAS 28 kullanılmıştır. Balneoterapi ortalama olarak 14.7 ± 4.8 gün uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda; RA hastalarında fonksiyonel kapasitede anlamlı iyileşmeler kaydedilmiştir. HAQ skorunda ve DAS 28'de de, tedavi bitiminde anlamlı düzelmeler bulunmuştur ($p < 0.001$). Ayrıca yaşam kalitesi ölçümünde tedavi bitiminde istatistiksel olarak anlamlı artış gösterilmiştir ($p < 0.05$). Sonuç olarak; çamur tedavisi komponenti de olan balneoterapinin; uygun dozlarda kullanıldığında orta düzey hastalık aktivitesine sahip RA hastalarında etkin bir adjuvan tedavi yöntemi olduğu ve bu tedavi yönteminin; hastalık aktivitesi, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi üzerinde pozitif etkiler yaratabileceği bildirilmiştir (109). Bizim çalışmamızda da; DAS 28 değerlendirmesiyle araştırılan hastalık aktivitesi değerlendirmesinde, tedavi grubunda, her ölçümde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma gösterildi.

RA ve balneoterapi ile ilgili yayınlar içerisinde, temel oluşturan çalışmalardan biri; Sukenik ve arkadaşlarının 1990 yılında Ölü Deniz çevresinde, sülfür banyosu ve çamur paketi tedavisinin RA tedavisindeki etkilerini değerlendirdikleri klinik çalışmadır (110). Bu çalışmaya ACR tanı kriterlerine göre RA tanısı almış, 32'si kadın, 8'i erkek

olmak üzere 40 hasta dahil edilmiştir. Hastalar 2 hafta boyunca Ölü Deniz bölgesinde bulunan bir kaplıca otelinde tedavi edilmiştir. Hastalar her birinde 10'ar kişi olan 4 gruba ayrılmıştır. Grup 1'deki hastalara; 42° C'ye ısıtılmış çamur her 4 ekstremit, boyun ve sırt bölgesi de dahil olacak şekilde uygulanmıştır. Bu uygulama her gün, 20 dakika olmak üzere verilmiştir. Grup 2'deki hastalar 37°C'ye ısıtılmış sülfürlü banyo tedavisini her gün, günde 20 dakika olacak şekilde almıştır. Grup 3'deki hastalar her gün günde 20 dakika olmak üzere çamur + sülfürlü banyo tedavisini kombine olarak almıştır. Grup 4 kontrol grubu olarak kabul edilmiş, bu hastalara çamur ya da banyo tedavisi verilmemiştir. Tüm gruptaki hastalar çalışma süresince medikal tedavilerine devam etmişler, çalışmanın en az 6 ay öncesinden ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalar hastaların hangi grupta olduğunu bilmeyen bir romatolog tarafından değerlendirilmiştir. Hastalar kaplıca otele gitmeden 2-3 gün önce (faz 0), tedavinin 1. haftasının sonunda (faz 2), tedavi bitiminde (faz 3), tedavi bitiminden 1 ay sonra (faz 4), tedavi bitiminden 3 ay sonra (faz 5) değerlendirilmiştir. Her değerlendirmede; sabah tutukluğunun süresi, 15 metre yürüme zamanı, sağ ve sol elin sıkma gücü, her elin 4 parmağındaki PIF eklemlerin çapı, günlük yaşam aktiviteleri değerlendirmesi, aktif eklemlerin sayısı ve Ritchie indeksi ölçülmüştür. Her değerlendirmede; ESR, RF, serum amiloid A proteinleri analiz edilmiştir. Sonuçta; balneolojik tedavi verilen her grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sabah tutukluğunun süresinde azalma gösterilmiştir. Çamur tedavisi alan grupta, 1. ayda başlangıca göre sabah tutukluğu süresinde azalma olmasına karşın bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır, 3 ayda ise başlangıca göre ortalama skorda artış gösterilmiş fakat bu yükselme de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 15 metre yürüme zamanı testinde tedavi alan tüm grupta; başlangıca göre anlamlı iyileşmeler, 1. hafta, 2. hafta ve 1. ay değerlendirmelerinde gösterilmiştir. Fakat hiç bir grupta bu iyileşme, tedavi bitimi sonrası 3. aya kadar devam etmemiştir. Benzer şekilde; el sıkma gücünün değerlendirmesinde de her grupta; 1. ay da dahil olmak üzere yapılan tüm değerlendirmelerde anlamlı iyileşmeler gösterilirken, tedavi bitimi 3. ayda yapılan ölçümlerde başlangıca göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Günlük yaşam aktiviteleri değerlendirilmesinde; sadece çamur uygulanan grupta her ölçümde başlangıca göre anlamlı iyileşme gösterilirken, kombine tedavi verilen grupta yalnızca 1. ve 2. haftada yapılan ölçümlerde başlangıca göre anlamlı düzelme gösterilmiştir. Sadece banyo tedavisi verilen grupta anlamlı farklılık bulunmamıştır. Hastanın hastalık aktivite

değerlendirmesinde; tedavi verilen her 3 grupta da başlangıca göre anlamlı iyileşme gösterilmiştir. Aktif eklem sayısı ve Ritchie indeksinde tedavi alan gruplarda düzelme olduğu gösterilmiştir. Bu düzelme 2. haftada maksimuma ulaşmış ve tedavi bitiminden 3 ay sonrasında da istatistiksel olarak anlamlı iyileşmenin devam ettiği gösterilmiştir. Gruplardaki ESR değerlerinde, RF seviyelerinde ya da serum amiloid A parametrelerinde ise tedavi verilen 3 grubun hiçbir ölçümünde anlamlı farklılık gösterilmemiştir. Sonuç olarak; çamur paketi ya da sülfürlü banyo ya da bu iki yöntemin kombine halde kullanılmasının RA hastalarında güvenilir ve etkili bir yöntem olduğu ayrıca bu tedavilerin, 3 aylık izlem süresince RA'ın bazı izlem parametrelerinde anlamlı iyileşmelere yol açtığı belirtilmiştir (110). Bizim çalışmamızda günlük yaşam aktivitelerinin bir göstergesi olarak HAQ skoru kullanıldı; Sukenik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzer şekilde tedavi bitiminde peloidoterapi verilen grupta; 1. aya kadar devam eden ve istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gösterildi. Bununla beraber; hastalık aktivitesinin değerlendirildiği DAS 28'de; tedavi grubunda yapılan her ölçümde ortalama değerlerde anlamlı olmayan azalma gösterildi. ESR değerlerinde ise, yine tedavi grubunda anlamlı değişiklik gösterilmezken, kontrol grubunda tedavi sonrası 1. ve 3. ay ölçümlerinde artış gösterildi.

Sukenik ve arkadaşları 1992 yılında (111); RA'lı hastalarda çamur paketi tedavisinin etkilerini araştırdıkları bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada; 28 RA tanısı almış hasta her birinde 14 kişi olan 2 gruba randomize edilmiştir. Tüm hastalar Ölü Denizden elde edilen ve 40 °C'ye ısıtılan çamur ile; dört ekstremitelerine, boyuna ve sırt bölgelerine, günde toplam 20 dakika olacak şekilde, 2 hafta süreyle peloidoterapi almıştır. Grup 1'deki hastalar gerçek çamur ile tedavi edilirken, grup 2'deki hastalar yıkanmış çamur ile tedavi edilmiştir. Çalışma çift kör olarak planlanmıştır. Tüm hastalar aynı romatolog tarafından, tedavi başlangıcında, bitişinde ve tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda değerlendirilmiştir. Her değerlendirme zamanında; sabah tutukluğu, el sıkma gücü, günlük yaşam aktiviteleri, hastanın global değerlendirmesi, aktif eklem sayısı ve Ritchie indeksi ölçümleri yapılmıştır. Bir çok klinik parametrede sadece gerçek çamur tedavisi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler bulunmuştur. Bu klinik iyileşmelerin, bir çoğunun 1-3 ay arasında devam ettiği gösterilmiştir. Sukenik ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada gösterilmiş olduğu gibi; bizim çalışmamızda da hastanın ağrı değerlendirmesi, global değerlendirmesi, doktorun global değerlendirmesi ve HAQ gibi hastanın fonksiyonlarını ve genel klinik durumunu gösteren ölçütlerde;

peloidoterapi grubunda, tedavi bitiminde ve sonrasında da devam eden iyileşmeler gösterildi.

Sukenik'in bir diğer çalışmasında (112); 1995 yılında Ölü Denizde RA'li hastalarda, balneoterapinin etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmaya aktif RA'li olan 36 hasta dahil edilmiştir. Hastalar 12 gün süre ile Ölü Denizdeki bir kaplıca otelinde tedavi almıştır. Bu çalışma için hastalar; randomizasyonla 4 gruba ayrılmıştır. 1. grup (n:9) Ölü Denizde günlük banyo tedavisi almış, 2. grup sülfür banyosu almış (n:9), 3. grup hem Ölü Deniz banyosu hem de sülfür banyosu almış (n:10), 4. grup ise kontrol grubu olarak değerlendirilmiş ve tedavi almamıştır (n:8). Tüm hastalar tedavi grupları açısından kör bir romatolog tarafından değerlendirilmiştir. Sukenik ve arkadaşlarının 1990 yılında yaptıkları yukarıda sözü edilen çalışmada olduğu gibi, bu çalışmada da hastalar kaplıca otele gitmeden 2-3 gün önce, tedavi bitiminde, tedavi bitiminden 1 ay sonra ve tedavi bitiminden 3 ay sonra değerlendirilmiştir. Her değerlendirmede; sabah tutukluğunun süresi, 15 metre yürüme zamanı, sağ ve sol elin sıkma gücü, günlük yaşam aktivitesi değerlendirilmesi, hastanın hastalık şiddetini değerlendirmesi, aktif eklem sayısı ve Ritchie indeksi değerlendirilmiştir. Sonuç olarak; sadece tedavi verilen gruplarda, 3 aya kadar devam eden iyileşmeler gösterilirken, kontrol grubunda bakılan parametrelerin hiçbirinde anlamlı iyileşme gösterilmemiştir ($p>0,05$) (111). Bizim çalışmamızda; kontrol grubunda sadece, hasta ve doktor global değerlendirmelerinde tedavi bitiminde yapılan ölçümlerde, başlangıca göre anlamlı iyileşme olduğu gösterildi. Herhangi bir balneoterapi modalitesi verilmeyen ve sadece çalışma öncesinde de kullandıkları medikal tedavileri ile takip edilen kontrol grubundaki hastaların, değerlendirme parametrelerinde görülen bu iyileşmelerin nedeni; doktor tarafından sık takip edilmenin, hastanın genel olarak kendini değerlendirmesinin üzerinde yarattığı olumlu etki şeklinde yorumlanabilir.

Elkayam ve arkadaşları (113) RA hastalarında; Tiberias'da verilen kaplıca tedavisinin etkilerini araştırdıkları bir çalışmaya, toplamda 41 RA hastası dahil edilmiştir. Bu hastalar 2 gruba randomize edilmiş. Grup 1'deki hastalar (n: 19) mineral banyo (38°C NaCl'den zengin, sülfat, kalsiyum, çinko ve kobalt içerikli su) ve çamur paketi uygulamalarını kapsayan bir tedavi alırken, grup 2'deki hastalar (n:22) sadece düz su ile hergün, günde 20 dakika olacak şekilde 2 hafta süreyle tedavi edilmiştir. Tedavi öncesinde, tedavi bitiminde, 4. 8. ve 12. haftalarda değerlendirmeleri

yapılmıştır. Sabah tutukluğu süresi, 15 metre yürüme zamanı, sağ ve sol el sıkma gücü, Ritchie indeksi, hasta ve doktor global değerlendirmesi yapılmıştır. Ayrıca her vizitte, hemogram ve ESR ölçümü yapılmıştır. Sonuçta; grup 1’de; el sıkma gücünde anlamlı iyileşme gösterilmiş ve bu etkinin 3 ay boyunca devam ettiği gösterilmiştir. Her iki grupta da Ritchie indeksinde istatistiksel olarak anlamlı ve tedavi sonrasında 8. haftadaki ölçüme kadar devam eden iyileşme gösterilmiştir. Hastanın ve doktorun hastalık şiddetini değerlendirmesinde; her iki grupta da tedavi sonrası 2 hafta devam eden iyileşme saptanmıştır. 15 metre yürüme zamanında ve hastalık aktivitesini gösteren laboratuvar parametrelerinde, bakılan zamanların hiçbirinde, grupların her ikisi için de anlamlı iyileşme gösterilmemiştir (113). Bizim çalışmamızda hasta ve doktorun global değerlendirmeleri, hastanın ağrı değerlendirmesi ve HAQ ile genel fonksiyonların değerlendirilmesinde; Elkayam ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi, peloidoterapinin iyileşmelere neden olduğu gösterildi. Yine benzer olarak; ölçümü yapılan ve klinik aktivite ile ilişkilendirilen laboratuvar değerlendirmelerinde (ESR ve CRP) tedavi grubunda, peloidoterapi sonrasında yapılan tüm ölçümlerde anlamlı farklılık gösterilmedi. Bizim çalışmamızda; Elkayam ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, kontrol grubunda bakılan ESR değerlerinin 1. ve 3. aylarda yapılan ölçümlerinde, başlangıca göre anlamlı yükselme tespit edildi.

Franke ve arkadaşları (114); RA’li hastalarda, radon ve CO₂ içeren doğal kaynak suyu ile sadece CO₂ içeren artifisyonel banyo uygulamalarının etkilerini araştırmak amacıyla bir çalışma planlamıştır. 2 gruba randomize edilen 60 RA hastası Bad Brambach doğal kaynak kaplıcasında, içinde 15 günlük, günde 20 dakika olacak şekilde banyo uygulamalarının olduğu ve toplamda 4 hafta süren bir rehabilitasyon programına alınmıştır. Her iki grup da içinde günlük spesifik egzersiz/fizyoterapi, meslek terapisi, haftada 3 defa galvanik banyo ve haftada 2 defa klasik masajı uygulamalarını içeren rehabilitasyon programı almıştır. Gruplardan birinin banyo uygulaması, doğal kaynak kaplıcası suyunda (1,3 kBq /1 Rn; 1,6 gr/ 1 CO₂) diğerinin ise eşit miktarda artifisyonel CO₂ içeriği sağlanan suda gerçekleştirilmiştir. Hastalar, terapistler ve araştırmacıların gruplardan habersiz olduğu çalışmada değerlendirme parametreleri olarak; ağrı yoğunluğu (VAS), Keitel fonksiyonel test, AIMS, ESR, CRP değerleri kullanılmıştır. Ölçümler; tedavi başlangıcında, sonunda, 3. ve 6. aylarda gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak; her iki grubunda başlangıç özellikleri benzerken, tedavi bitiminde her iki grupta da belirgin farklılık göstermeyen klinik iyileşmeler gösterilmiştir. Bununla birlikte

izlem periodunda; radonlu ve CO₂'li banyo tedavisi alan grupta klinik iyileşmelerin devam ettiği, artifisyel CO₂ tedavisi alan grubun ise başlangıç parametrelerine geri döndüğü belirtilmiştir. 6 ay sonra bakılan ağrı yoğunluğu ve AIMS skorlarında iki grup arasında anlamlı farklılık gösterilmiştir. Sonuç olarak kısa dönem değerlendirmede; radonun terapotik etkilerinin maskelenmiş olabileceği; fakat 6 aylık izlem periodunda, radon banyosu alan gruptaki iyileşmelerin devam etmesinin radonun etkilerini gözler önüne serdiği bildirilmiştir. Yani rehabilitasyon programı içinde radonlu banyo uygulamalarının yer almasının; RA'li hastaların bu rehabilitasyondan gördükleri yararın süresini uzatıcı bir etkiye neden olduğu belirtilmiştir. Biz de çalışmamızda peloidoterapi uygulamasının hastaların ağrısı üzerinde olumlu etkileri olduğunu gösterdik. Bu olumlu etkilerin Franke ve arkadaşlarının yaptığı gibi; peloidoterapinin, diğer rehabilitasyon uygulamaları ile beraber verilmesinin, uzun dönemde, elde edilen iyiliği devam ettirici potansiyelinin olup olmadığını göstermek ilerde yapacağımız çalışmalarla mümkün olacaktır.

Franke ve arkadaşları (115) 2007 yılında yayınlanan, RA'li hastaların rehabilitasyonunda; radonlu kaplıca tedavisinin uzun dönem yararlarını araştırdıkları, randomize çift kör bir çalışma dizayn etmiştir. Bu çalışmada birbirine paralel 2 randomize grup kullanılmıştır. Hastalar, terapistler ve araştırmacı, grup dağılımına kör olduğu bu çalışma Bad Brambach olarak bilinen radon ve karbondioksitin tedavi için yeterli konsantrasyonlarda olduğu doğal kaplıca merkezinde gerçekleştirilmiştir. 1987 ACR kriterlerine göre RA tanısı alan 134 hasta çalışmaya alınmış. Hastalar tedavi (radon+CO₂) ve kontrol grubu (CO₂) olarak 67'ser hastalık 2 gruba randomize edilmiştir. Tedavi grubundaki hastalara; günlük spesifik egzersiz/fizyoterapi, meslek terapisi, haftada 3 defa galvanik banyo, haftada 2 defa isveç masajı uygulamalarını içeren rehabilitasyon programına ek olarak, sıcaklığı 35°C olan, radon ve CO₂ içeren doğal kaynak (1,1 kBq/1 Rn; 1,3 gr/1 CO₂) kaplıcasında, pazar günleri hariç olmak üzere 20 dakika süreyle toplamda 15 banyo uygulaması yapılmıştır. Kontrol grubundaki hastalar ise tedavi grubunda sayılan rehabilitasyon programı ile birlikte sadece artifisyel olarak hazırlanmış CO₂'li banyo (1,6 gr/lt) tedavisini yine aynı süre, sıcaklık ve seans sayısında olacak şekilde almıştır. Günlük yaşam kısıtlılıkların, özel aktivitelerin, meslek hayatlarındaki zorlukların; hastaların tarafından değerlendirildiği ölçütler 100 mm'lik VAS ile değerlendirilmiştir. Bununla birlikte; ağrı yoğunluğu (VAS), ağrı sıklığı (sözel skala ile), fonksiyonel kapasite (Hanover RA için fonksiyonel kapasite ölçeği ve

araştırmacının değerlendirdiği Keitel fonksiyonel testi), sabah tutukluğu (sözel skala ile) ve ilaç sorgulaması (NSAİİ, DMARD, kortikosteroid kullanımı) da yapılmıştır. Araştırma sonucunda kortikosteroid ve NSAİİ gibi kısa dönemde kullanılan ilaçların alımında azalma olacağı hipotezi öne sürülmüştür. Hastalar bu sayılan parametreler açısından; tedavi başlangıcında, tedavi bitiminde, tedavi sonrası, 3., 6., 9. ve 12. aylarda takip edilmiştir. Sonuçta; her iki grupta da tedavi sonrasında karşılaştırılabilir bir tedavi etkisi gözlenmiştir. Fakat tedavi sonrasında 9. aya kadar olan izlem periodunda gruplar arası farklılıkta artış gösterilmiştir. 6 aylık izlemde etkide azalma olmasına karşın, radon terapisi verilen grupta tedavi sonrasında 9. aya kadar başlangıca göre düzelmenin devam ettiği görülmüştür, kontrol grubunda ise skorların 6 aylık izlemde dahi tedavi öncesindeki değerlere gerilediği gösterilmiştir. Ağrı değerlendirmesinde; radon tedavisi grubunda 9. aya kadar devam eden iyileşmeler gösterilmiştir ve gruplar arası fark incelendiğinde farklılığın 9. ayda en fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca radon tedavisi verilen gruptaki ağrı yoğunluğunun azalmasına dair olan sonuçların, KS ve NSAİİ alımının azalmış olmasına rağmen ortaya çıktığı belirtilmiştir. Radon grubunda tüm izlem süresi boyunca kortikosteroidlerin düşük dozda kullanıldığı tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise bununla ilgili bir değişiklik saptanmamıştır. Radon grubunda; NSAİİ'ler için, 9. aya kadar azalmış kullanım tespit edilmiştir. Kontrol grubunda 12. ayda yapılan gözlemde NSAİİ kullanımında başlangıca göre artış olduğu gösterilmiştir. Bu değerlendirmeler; 9 ve 12. aydaki ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ağrı sıklığı, sabah tutukluğu ve fonksiyonel kapasite açısından gruplar arasında anlamlı fark gösterilmemiştir. Keitel testinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamsız olmakla birlikte farklılık gösterilmiştir. Çalışma süresince grupların hiçbirinde yan etki gözlenmemiştir. Sonuç olarak; Franke ve arkadaşları; RA tedavisinde; multimodel rehabilitasyon süreci içinde, uzun dönemde, radon ve CO₂'li banyo tedavilerinin, artifisyonel CO₂ banyolarına göre daha üstün olduğunu göstermiştir (115). Bizim çalışmamız; RA'li hastalarda sadece peloidoterapi yönteminin değerlendirilmesi ve izlem süresinin daha kısa olması bakımından, Franke ve arkadaşlarının çalışması ile farklılık göstermektedir. Fakat çalışmamızda RA'li hastalarda peloidoterapinin tek başına verilmesinin de hastaların ve doktorun ağrı değerlendirmelerinde azalmaya yol açtığı gösterildi. Bu sonuçlar Franke ve arkadaşlarının balneoterapi verdikleri gruplarda tespit ettikleri ağrı yoğunluğundaki azalma ile benzer niteliktedir.

2007 yılında; Mustur ve arkadaşları (116), fiziksel terapinin RA'lı ve PsA'lı hastalarının yaşam kaliteleri üzerindeki etkilerini değerlendirildiği açık ve kontrollü olmayan bir çalışma planlamıştır. Bu çalışmaya; 69 RA ve 40 PsA hastası dahil edilmiştir. Hastaların hepsi 4 haftalık rehabilitasyon için Norveç'ten; Igalo Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve Romatoloji Enstitüsüne gelmiştir. Tüm hastalar; haftada 6 gün olacak şekilde, toplamda 24 seans fiziksel terapi almıştır. Temel tedavi içinde; çamur paket/banyo uygulamaları, kineziterapi, hidrokineziterapi, elektroterapi uygulamalarına yer verilmiştir. Yaşam kalitesi testleri toplamda iki defa olacak şekilde tedavi başlangıcında ve bitiminde, EuroQoL (EQ-5D) kullanılarak yapılmıştır. Sonuçta yaşam kalitesi ölçüm skorları; PsA hastalarında RA hastalarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük bulunmuş. Her iki grupta da kişisel bakım aktivitelerinde anlamlı iyileşme gösterilememiştir. Günlük aktivitelerde ise PsA'lı; hastalarda anlamlı düzelme gösterilemezken, RA'lı hastalarda anlamlı iyileşme olduğu belirtilmiştir. Hastalarda; ACR kriterlerine göre iyileşme varlığı değerlendirmesinde; anlamlı iyileşme (%30) olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak her iki hastalık grubunda da fiziksel terapinin ve Igalo'daki uygun iklim koşullarının yaşam kalitesinde düzelmeye yol açtığı bildirilmiştir (116). Bizim çalışmamız; Mustur ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmadan diğer fiziksel tedavi yöntemlerinin olmayışı, ambulator olarak hastane ortamında verilmesi ve orta dönem takibinin olması açısından farklılık göstermektedir. Fakat; tedavi sonrasındaki değerlendirmeler karşılaştırıldığında; yaşam kalitesini ve hastaların günlük fonksiyonlarını değerlendirdiğimiz HAQ sorgulamasında; tedavi grubumuzda, Mustur ve arkadaşlarının tespit ettiği gibi, biz de başlangıca göre anlamlı iyileşmeler elde ettik.

Mustur ve arkadaşları (117), 1 yıl sonra, bu çalışmada değerlendirdikleri RA hastalarının fonksiyonel durumlarını gösteren Modifiye HAQ (MHAQ) ve yaşam kalitesini gösteren SF-36 sonuçlarını açıkladıkları bir başka çalışma yayınlamıştır. Bu değerlendirmeler de, tedavi öncesinde ve bitiminde yapılmıştır. Sonuçta; yaşam kalitesi ölçümü tüm parametreler için anlamlı iyileşmeler göstermiş, MHAQ değerlendirmesinde de tedavi sonunda anlamlı iyileşme gösterilmiştir. Sonuç olarak; 28 gün süreyle verilen kaplıca tedavisinin; RA hastalarının fonksiyonel durumlarında ve yaşam kalitelerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmelere yol açtığı belirtilmiştir (117). Bizim çalışmamızdan farklı olarak Mustur ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, kaplıca tedavisinin orta dönem (3 aya kadar olan) etkileri araştırılmamıştır.

Bizim çalışmamızda; HAQ değerlendirmesinde; tedavi sonunda ve tedavi sonrasındaki 1.ayda peloidoterapi verilen tedavi grubumuzda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gösterildi. Ayrıca zamanlar arasında izlenen değişikliklerin gruplar arasındaki karşılaştırmasında da, tedavi bitimi ve 1. ay değerlendirmeleri arasındaki farklılıkların peloidoterapi grubu lehine anlamlı olduğu gösterildi.

Sonuç olarak; RA’li hastalarda ağrılı ve aktif eklemlere uygulanan peloidoterapinin; ağrı ve yaşam kalitesi üzerinde kısa ve orta dönemde olumlu etkileri olduğu izlenmiştir. Ayrıca peloidoterapinin RA’li hastalar tarafından genel olarak iyi tolere edildiği ve medikal tedavileri yanında uygulandığı takdirde etkili bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir. Etki mekanizmalarının tam olarak anlaşılabilmesi için; bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. GümüŖdiŖ G. Bağ Dokusu Hastalıkları.Romatoid artrit.in: GümüŖdiŖ G, DoęanavŖargil E(eds). Klinik Romatoloji, Deniz Matbaası İstanbul,1999; pp: 269-279.
2. Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SMA, Boers M, Cardoso JR, Lambeck J, de Bie RA, Boers M, de Vet HCW. Balneotherapy for rheumatoid arthritis, Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD000518.
3. Firestein GS, Rheumatoid Arthritis: Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. İn:Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sergent JS (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology, 8th ed., 2008
4. Hameed K, Akil M. Rheumatoid Arthritis: Clinical Features and Diagnosis, in: Adebajo A (ed). ABC of rheumatology, Blackwell Publication ltd. UK, Fourth edition, 2010; pp 71-75.
5. Karagülle MZ. Kaplıca tedavisi, Balneoterapi ve termal hidroterapi. İn: Karagülle MZ, Doęan M (eds). Türkiye termal SPA sağlık rehberi. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, 2011; pp: 1-21.
6. Nasermoaddeli A, Kagamimori S. Balneotherapy in medicine: A Review. Enviromental Health and Preventive Medicine. 2005 July; 10:171-179.
7. Dönmez A. Balneoterapi yöntemleri. İn: Karagülle MZ (ed). Balneoloji ve Kaplıca Tıbbı. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, 2002; pp: 57-63.
8. Caporali R, Bellometti S, Rossi S, Bogliolo L, Klersy Caterine, Montecucco C. Safety of Mud-Bath Applications in Moderately Active Rheumatoid Arthritis. Journal of Musculoskeletal Pain. 2010;18(1) .
9. Galzigna L, Berrini CC, Moschin E, Tolomio C. Thermal mud pack as an anti inflammatory treatment. Biomed pharmacother. 1998;52:408-409.
10. American College of Rheumatology. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. Arthritis Rheum 2002;46(2):328–46.
11. Çalgüneri M. Romatoid Artrit. İn: Yasavul Ü (ed). Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı, Prestij Basımevi, Ankara, 2003; pp:1477-1495.
12. Hellmann DB, Stone JH. Rheumatoid Arthritis. İn: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA (eds). Current Medical Diagnosis & Treatment, McGraw-Hill, New York, 2005; pp:801-807.

13. Aydeniz A, Şendur F, Gürer G. Erken romatoid artrit. *Romatizma* 2005;20(3):27-30.
14. Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill, New York, 2005; pp:1968-1977.
15. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005;4:130-6.
16. Hamuryudan V. Romatoid artrit. *Türkiyede sık karşılaşılan hastalıklar* 1. 2007;55:69-86.
17. Ebringer A, Wilson C, Tiwana H. Is rheumatoid arthritis a form of reaktif arthritis. *J Rheumatol*. 2000;27:559-63.
18. Symons DP, Bankhead CR, Harrison BJ et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1955-1961.
19. Albert LJ. Infection and rheumatoid arthritis: guilt by association? *J Rheumatol*. 2000;27:564-566.
20. Turkjewicz AM, Moreland LW. Romatoid artrit. İn: Bartlett SJ, Bingham CO, Maricic MJ. (eds). Dinç A. (çeviri ed) *Romatizmal hastalıklarda klinik tedavi, Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği (Özgün Ofset).*, Üçüncü baskı, 2007; pp157-66.
21. Nepom GT, Byers P, Seyfried C, Healey LA, Wilske KR, Stage D et al. HLA genes associated with rheumatoid arthritis. Identification of susceptibility alleles using specific oligonucleotide probes. *Arthritis and rheum*. 1989;32:15-21.
22. Nepom GT, Nepom B. Genetics of the major histocompatibility complex in rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology*, Spain, Mosby, Thirh ed, 2003; pp 811-823.
23. MacGregor AJ, Silman AJ. Classification and epidemiology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*, Spain, Mosby, Third ed, 2003; pp 757-763.
24. Rindfleisch JA, Müller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *AFM*, 2005; 72 (6): 1037-1047.
25. Alarcon GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1995; 21(3):589-604.

26. Cutolo M, Baleari E, Giusti M. Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1991; 34:1-5.
27. Jorgensen C, Sany J. Modulation of the immune response by the neuro-endocrine axis in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum.* 1994; 12: 435-441.
28. Gümüşdiş G, Bağ Dokusu Hastalıkları. Romatoid Artrit. İn: Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (eds). *Klinik Romatoloji El Kitabı*, Güven Matbaası .2003; pp 09-227.
29. Brothers GB, Hadler NM. Diurnal variations in rheumatoid synovial effusions. *J Rheumatol.* 1983; 10: 471-474.
30. Direskeneli H. Romatoid Artrit Etiyopatogenezi. in: Hamuryudan V (ed). *Romatoid artrit*, MD yayıncılık, 5th edition, 2002; pp: 8-15.
31. Kingley G, Panayi GS. Joint destruction in rheumatoid arthritis: biological bases. *Clin Exp Rheum.* 1997; 15: 3-14.
32. WIM B van der Berg. Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis evidence of a dominant role for interleukin-1. *Baillere's Clin Rheum.* 1999; 13 (4): 577-597.
33. Albani S, Carson DA. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*, Williams and Wilkins, Pennsylvania, Thirteenth edition, 1997; pp 979-992.
34. Abramson DB, Amin A. Blocking the effects of IL-1 in rheumatoid arthritis protects bone and cartilage. *Rheumatology.* 2002; 41: 972-980.
35. Wolheim FA. Rheumatoid arthritis. In: Isenberg DA (ed). *Oxford Textbook of Rheumatology.* 1998; pp 1004-1019.
36. Gordon DA, Hastings DE. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*. Spain, Mosby, Third ed, 2003; pp 765-780.
37. Fuchs HA, Sergent JS. Rheumatoid arthritis: The clinical Picture. In: Koopman WJ, (ed). *Arthritis and Allied Conditions*, Williams and Wilkins., Pennsylvania, 13th ed, 1997; pp 1041-1070.
38. Harris ED Jr. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge JS (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*, W.B. Saunders., Pennsylvania sixth ed, Pennsylvania, 2001; pp 967-1000.

39. Matteson EL. Extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman H (eds). *Rheumatology*. Spain, Mosby, Third ed, 2003; pp 781-792.
40. Bacon PA, Moots RJ. Extra-articular rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*, Williams and Wilkins, Pennsylvania, 13th ed, 1997; pp 1071-1088.
41. Blackburn WD, Chatham WW Jr. Laboratory findings in rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*, Williams and Wilkins., Pennsylvania, 13th ed, 1997; pp 1089-1102.
42. Inanc N, Dalkılıç E, Kamalı S, Kaspoğlu Günel E, Elbir Y, Direkeneli H, Inanc M. Anti CCP antibodies in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin rheumatol*. 2007; 26:17-23.
43. Lipsky PE. Rheumatoid arthritis. In: Fauci AS, Braunwald E, (eds). *Harrison's principles of internal medicine*, Mc Graw-Hill Companies, USA, 14th ed, 1998; pp 1880-1888.
44. Conrad K, Roggenbuck D, Reinhold D, Dörner T. Profiling of rheumatoid arthritis associated autoantibodies. *Autoimmunity Reviews*. 2010 (9); 431-435.
45. Schrohenloher RE, Bridges SL, Koopman WJ Jr. Rheumatoid Factor. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*, Williams and Wilkins., Pennsylvania, 13th ed, 1997; pp 1109-1130.
46. Duff GW. Cytokines and acute phase proteins in rheumatoid arthritis. *Scand j rheumatol suppl*. 1994;100:9-19.
47. Smolen JS, Aletaha D, Grisar J, Redlich K, Steiner G, Wagner O. The need for prognosticators in rheumatoid arthritis. *Biological and clinical markers where are we now. Arthritis research and therapy*. 2008 May;10(3): 208.
48. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Resnick D. Imaging of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*, Spain, Mosby, Third ed, 2003; pp 765-780.
49. Günter S. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology*, Spain, Mosby, Third ed, 2003; pp 833-841.

50. Van der Heijde DM, Van Riel PL, Van Leauven MA, et al. Prognostic factors for radiographic damage and Physical disability in early rheumatoid arthritis: a prospective study of 147 patients. *Br J Rheumatol*. 1992; 31: 519-525.
51. Mermerci B, Okçu Z, Yıldırım N, Sakman B, Cılız D, Karadeniz MY, Yücel M. Romatoid artritli hastalarımızda atlantoaksiyel subluksasyonun klinik ve radyolojik değerlendirilmesi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2002; 3(2):19-24.
52. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Arthritis and rheumatism*. 2010 Sep; 62(9):2569-2581.
53. Chan ESL, Wilson AG, Cronstein BN. Treatment of Rheumatoid Arthritis. in: Adebajo A (ed). *ABC of rheumatology*, Blackwell Publication ltd. UK, Fourth edition, 2010; pp 76-78.
54. Furst DE, Hilson J. Aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Koopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*, Williams and Williams Philedelphia, Lippincott, 2001; pp 665-716.
55. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Arch Intern Med*. 1996; 156: 1530-1536.
56. Saag KG, Teng GG, Patgar NM, Anuntiyo J, Finney C, CurtisJR, Paulus HE et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2008 June; 59 (6): 762-784.
57. Navarro-Sarabia F, Ariza Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Sys Rev*. 2005; 20(3): CD005113.
58. Karagülle MZ. Termalde temel kavramlar; Termal mi? SPA mı? Kaplıca mı? In: Karagülle M, Karagülle MZ (eds). *IX. Kaplıca Tıbbı ve Balneoloji Kongresi Termal SPA Kursu Kitabı*. 2012; pp: 4-6.
59. Karagülle MZ. Termal tedavi yöntemleri. In: Karagülle M, Karagülle MZ (eds). *IX. Kaplıca Tıbbı ve Balneoloji Kongresi Termal SPA Kursu Kitabı*. 2012; pp: 10-14.
60. Bender T, Karagülle Z, Bálint GP, Gutenbrunner C, Bálint PV, Sukenik S. Hydrotherapy, balneotherapy, and spa treatment in pain management. *Rheumatol Int*. 2005 Apr; 25(3): 220-4.

61. Karagülle M. Termomineral “şifalı” sular. In: Karagülle M, Karagülle MZ (eds). IX. Kaplıca Tıbbı ve Balneoloji Kongresi Termal SPA Kursu Kitabı. 2012; pp: 7-9.
62. Karagülle MZ. Kaplıca tedavisinde termal, mineralli ve termomineral sular. In: Karagülle MZ (ed). Balneoloji ve Kaplıca Tıbbı. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, 2002; pp: 37-50.
63. Gürdal H. Peloidler. In: Karagülle MZ (ed). Balneoloji ve Kaplıca Tıbbı. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, 2002; pp: 97-112.
64. Gürdal H. Termal çamurlar (Peloidler). In: Karagülle M, Karagülle MZ (eds). IX. Kaplıca Tıbbı ve Balneoloji Kongresi Termal SPA Kursu Kitabı. 2012; pp: 19-22.
65. Mihelčić G, Kniewald G, Ivanišević G, Čepelak R, Mihelčić V, Vdović N. Physico-chemical characteristics of the peloid mud from Morinje Bay (eastern Adriatic coast, Croatia): suitability for use in balneotherapy. *Environ Geochem Health*. 2012 Apr; 34(2): 191-8.
66. 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 Jan; 31(1): 1-8.
67. Odabaşı E. Tıbbi çamur/peloid uygulamaları ve etkileri. In: Karagülle M, Karagülle MZ (eds). IX. Kaplıca Tıbbı ve Balneoloji Kongresi Termal SPA Kursu Kitabı. 2012; pp: 23-25.
68. Odabaşı E, Turan M, Erdem H, Pay S, Güleç M, Karagülle MZ. The Effect of Mud Pack Treatment in Knee Osteoarthritis. *Turk J Rheumatol* 2009; 24: 72-6.
69. Odabaşı E, Turan M, Erdem H, Tekbaş F. Does mud pack treatment have any chemical effect? A Randomized controlled clinical study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2008; 14(5): 559-65.
70. Öncel S. Günümüzde osteoartrit korunma ve tedavisinde kaplıcanın yeri. *Turkish Journal of Geriatrics* 2011; 14 (Suppl 1): 111-117.
71. Şen U, Karagülle MZ, Karagülle M. Diz osteoartritinde peloidoterapinin etkinliği. *Romatizma* 2007; 22: 55-9.
72. Cozzi F, Carrara M, Sfriso P, Todesco S, Cima L. Anti inflammatory effect of mud-bath applications on adjuvant arthritis in rats. *Clin exp rheumatol*. 2004;22 (6): 763-6.
73. Bellometti S, Galzigna L. Serum levels of a prostaglandin and leukotriene after mud pack therapy. *J investig med*. 1998;46 (4):140-5.

74. Bellometti S, Cecchetti M, Galzigna L. Mud pack therapy in osteoarthritis, changes in serum levels of chondrocyte markers. *Clin Chim Acta*. 1997; 268: 101-6.
75. Blasche G, Leibetseder V, Marktl W.(2010) Association of spa therapy with improvement of psychological symptoms of occupational burnout: a pilot study. *Forsch Komplementmed.*, 17(3), 132-6.
76. Bellometti S, Galzigna L, Richelmi P, Gregotti C, Berte F. Both serum receptors of tumor necrosis factor are influenced by mud pack treatment in osteoarthrotic patients. *Int J Tissue React*. 2002; 24(2): 57-64.
77. Bellometti S, Richelmi P, Tassoni T, et al(2005) Production of matrix metalloproteinases and their inhibitors in osteoarthritic patients undergoing mud-bath therapy. *Int J Clin Pharmacol Res*, 25(2), 77–94.
78. Bender T, Bariska J, Vaghy R, et al. Effect of balneotherapy on the antioxidant system: A controlled pilot study. *Arch Med Res*. 2007;38(1): 86–9.
79. Bellometti S, Poletto M, Gregotti C, Richelmi P, Berte F. Mud bath therapy influences nitric oxide, myeloperoxidase and glutathione peroxidase serum levels in arthritic patients. *Int j clin pharmacol res*. 2000;20 (3-4):69-80.
80. Cozzi F, Lazzarin P, Todesco S, et al. Hypothalamicpituitary- adrenal axis dysregulation in healthy subjects undergoing mud-bath applications. *Arth. Rheum*. 1995;38:724–26.
81. Bender T, Karagulle Z, Balint GP. et al. Hydrotherapy, balneotherapy, and spa treatment in pain management. *Rheumatol Int*. 2005; 25:220-4.
82. Codish S, Abu-Shakra M, Flusser D, Friger M, Sukenik S. Mud compress therapy for the hands of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2005;25:49-54.
83. Mazzulla S, Chimenti R, Sesti S. et al. Effetto delle Bioglee solfuree su lesioni psoriasiche. *Clin Ter*. 2004; 155: 499-504.
84. Cecchetti M, Bellometti S, Lalli A, Galzigna L. Serum interleukin 1 changes in arthrosic patients after mud-pack treatment. *Phys rheab kur med*. 1995; 5:92-93.
85. Ardiç F, Ozgen M, Aybek H, Rota S, Cubukcu G, Gökgöz A. Effect on balneotherapy on serum IL-1, PGE2 ve LTB4 levels in fibromyalgia patients. *Rheumatol int*. 2007;27;441-446.
86. Trippel SB. Growth factor action on articular kartilage. *J rheumatol*. 1995; 43:129
87. Karagülle MZ. Peloidler. In: Karagülle MZ (ed). *Balneoloji ve Kaplıca Tıbbı*. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, 2002; pp: 37-5097-112.

88. Forestier R, Andre-Vert J, Guillez P, Coudeyre E et al. Non-drug treatment (excluding surgery) in rheumatoid arthritis: Clinical practice guidelines. *Joint Bone Spine*. 2009;76:691-698.
89. Falagas ME, Zarkadoulia E, Rafailidis PI. The therapeutic effect of balneotherapy: evaluation of evidence from randomized controlled trials. *The international Journal of Clinical Practice*. 2010 July; 63(7):1068-1084.
90. Hurkmans EJ, Jones A, Li LC, Vilieland TPMV. Quality appraisal of clinical practice guidelines on the use of physiotherapy in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology*. 2011; (50):1879-1888.
91. Katz U, Shoenfeld Y, Zakin V, Sherer Y, Sukenik S. Scientific evidence of the therapeutic effects of dead sea treatments: a systematic Review. *Semin arthritis rheum*. 2012 (doi:10.1016/j.semarthrit.2012.02.006 article in press).
92. Huskisson EC. Measurement of pain. *J Rheumatol*. 1982; 9: 768-9.
93. Million R, Hall W, Nilsen KH, Baker RD, Jayson MI. Assessment of the progress of the back-pain patient 1981 Volvo Award in Clinical Science. 1982; 7: 204-12.
94. Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE: Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. 2001;38(6):633-638.
95. Burckhardt CS, Jones KD. Adult measures of pain the McGill Pain Questionnaire (MPQ), rheumatoid arthritis pain scale (RAPS), short form of McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), verbal descriptive scale (VDS), visual analog scale (VAS), and west haven-yale multidisciplinary pain inventory (WHYMPI). *Arthritis and rheumatism*. 2003;49:96-104.
96. Gossec L. Patient reported outcomes in rheumatoid arthritis: why are they important and how should they be assessed. *Turk j rheumatol*. 2010; 25:99-104.
97. Başaran S, Güzel R, Sarpel T. Yaşam Kalitesi ve Sağlık Sonuçlarını Değerlendirme Ölçütleri. *Romatizma Dergisi*. 2005; 20(1), 55-63.
98. Şenerdem N, Gül A, Koniçe M, Aral O, Öcal L, İnanç M, Yüzbaşıoğlu N. The use of two different health Assessment questionnaires in turkish rheumatoid arthritis population and Assessment of the associations with disability. *Clin rheumatol*. 1999;18:33-37.
99. Van der Heijde DMFM, van't Hof MA, van Riel PLCM, van der Putte LBA. Development of a disease activity score based on judgement in clinical practice by rheumatologists. *J. Rheumatol*. 1993; 20:579-81.

100. Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. *Arthritis Rheum.* 1995; 38:44-8.
101. Skogh T, Gustafsson D, Kjellberg M, Husberg M. Twenty eight joint count disease activity score in recent onset rheumatoid arthritis using C reactive protein instead of erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:681-2.
102. Karagülle MZ, Karagülle M. Balneotherapie und kurorttherapie rheumatischer erkrankungen in der türkei: ein systematischer review. *Forsch komplementarmed klass naturheilkd.* 2004;11:33-41.
103. Jezova D, Vigas M, Tatar P, Jurcovicova J, Palat M. Rise in plasma beta-endorphine and ACTH in response to hyperthermia in sauna. *Horm metab res.* 1985; 17:693-694.
104. Pizzoferrato A, Garzia I, Cenni E, Pratelli L, Tarabusi C. Beta endorphine and stress hormones in patients affected by osteoarthritis undergoing mud therapy. *Minerva med.* 2000; 91:239-245.
105. Curkovic B, Vitulic V, Babic ND, Dürriegl T. The influence of heat and cold on the pain threshold in rheumatoid arthritis. *Zrheumatol.* 1993; 52(5):289-91.
106. Sluka KA, Christy MR, Peterson WL, Rudd SL, Troy SM. Reduction of pain related behaviors with either cold or heat treatment in an animal model of acute arthritis. *Arsh phys med rehabil.* 1999; 80(3):313-7.
107. Karagülle MZ, Tütüncü ZN, Aslan O, Başak E, Mutlu A. Effects of thermal sulphur bath cure on adjuvant arthritic rats. *Phys rehab kur med.* 1996;6:53-57.
108. Buljina AI, Taljanovic MS, Avdic DM, Hunter TB. Physical and Exercise Therapy for Treatment of the Rheumatoid Hand. *Arthritis care and research.* 2001;45:392-397.
109. Stojanovic S, Dimic A, Stamenkovic B, Stankovic A, Nedovic J. Influence of balneophysical therapy on activity, functional capacity, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Srparh lek.* 2009; 137(3-4):171-174.
110. Sukenik S, Buskila D, Neumann L, Baumgarten AK, Zimlichman S, Horowitz J. Sulphur bath and mud pack treatment for rheumatoid arthritis at the dead sea area. *Annals of the rheumatic deseases.* 1990; 49:99-102.
111. Sukenik S, Buskila D, Neumann L, Baumgarten A. Mud pack therapy in rheumatoid arthritis. *Clin rheumatol.* 1992;11(2):243-247.

112. Sukenik S, Neumann L, Flusser D, Baumgarten AK, Buskila D. Balneotherapy for rheumatoid arthritis at the dead sea. *Isr J med sci.* 1995; 31(4):210-214.
113. Elkayam O, Wigler I, Tishler M, Rosenblum I, Caspi D, Segal R, Fishel B, Yaron M. Effect of spa therapy in tiberias on patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Jrheumatol.* 1991 dec;18(12):1799-803.
114. Franke A, Reiner L, Pratzel HG, Franke T, Resch KL. Long term efficacy of radon spa therapy in rheumatoid arthritis- a randomized sham controlled study and follow up. *Rheumatology.* 2000; 39(8):894-902.
115. Franke A, Reiner L, Resch KL. Long term benefit of radon spa therapy in the rehabilitation of rheumatoid arthritis: a randomised, double blinded trial. *Rheumatol int.* 2007; 27: 703-713.
116. Mustur D, Vujasinovic SN. The impact of physical therapy on the quality of life of patients with Rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Med pregl.* 2007; 60(5-6): 241-246.
117. Mustur D, Vesovic-Potic V, Vujasinovic-Stupar N, Ille T. Beneficial effects of spa treatment on functional status and quality of life patients with rheumatoid arthritis. *Srp ah celok lek.* 2008; 136 (7-8):391-39.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Fulya	Soyadı	Demircioğlu
Doğ. Yeri	Ankara	Doğ. Tar.	11/06/1982
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	12946253204
Email	fuliad@hotmail.com	Tel	+90(532)6010468

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Lisans	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	2007
Lise	Çankaya Kılıçarslan Lisesi	2000

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma	Yazma
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office Power Point	Çok iyi
Microsoft Office Excel	Çok iyi
Microsoft Office Word	Çok iyi

Kongre/Kurs Sertifikaları:

- 1 7th Hungarian-Turkish Balneological Symposium, Hajduszoboszlo-Hungary, May 7th-10th, 2009.
- 2 Osteoporoz Eğitim Kongresi, Girne-KKTC, 28-30 Eylül, 2009.
- 3 VIII. Ulusal Kaplıca Tıbbi ve Balneoloji Kongresi & Sağlık Turizminde Spa&Wellness Kursu, Çeşme-Türkiye, 7-11 Nisan, 2010.
- 4 37th ISMH World Congress “ Medical Hydrology and Balneology: From Molecules to Society”, Paris-France, June 23rd -26th, 2010.
- 5 8th Turkish-Hungarian Balneological Meeting in Association with the “International Congress on Ageing and Elderly”, Bursa-Turkey, September 29th- October 2nd, 2011.
- 6 IX. Ulusal Kaplıca Tıbbi ve Balneoloji Kongresi & Termal ve Spa Kursu, Kozaklı-Nevşehir, 12-14 Nisan, 2012.

Sözlü Bildiriler:

1. Hidroterapi ve Peloidoterapi Kombinasyonunun Romatizmal Hastalıklardaki Etkileri.
Aldinç F, Berköz FB, Karagülle M, Dönmez A, Erdoğan N, Gürdal H, Karagülle MZ. VIII. Ulusal Kaplıca Tıbbı ve Balneoloji Kongresi, Çeşme-Türkiye, 8-11 Nisan, 2010.
2. Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı Balneoterapi Ünitesinde Tedavi Edilen Fibromiyalji Sendromlu Hastaların Sonuçları.
Dönmez A, Berköz FB, Aldinç F, Erdoğan N. VIII. Ulusal Kaplıca Tıbbı ve Balneoloji Kongresi, Çeşme-Türkiye, 8-11 Nisan, 2010.
3. Balneoterapi ve Peloidoterapi Kombinasyonunun Romatizmal Hastalıklardaki Etkileri.
Berköz FB, Aldinç F, Karagülle M, Dönmez A, Erdoğan N, Gürdal H, Karagülle MZ. VIII. Ulusal Kaplıca Tıbbı ve Balneoloji Kongresi, Çeşme-Türkiye, 8-11 Nisan, 2010
4. Denizli ve Çevresindeki Termal Mineralli Suların Tıbbi Önemi.
Barut İF, Erdoğan N, Berköz FB, Aldinç F. 63. Türkiye Jeoloji Kurultayı, MTA-Ankara, 5-9 Nisan, 2010.
5. Balneotherapy in Generalized Osteoarthritis; an open short term study with analyse of different outcomes.
Berköz FB, Forestier R, Erdoğan N, Demircioğlu F, Karagülle MZ. 8th Turkish-Hungarian Balneological Meeting in Association with the “International Congress on Ageing and Elderly”, Bursa-Turkey, September 29th - October 2nd, 2011.

Poster Sunumu:

1. Generalize Osteoartritte Balneoterapi: Farklı Değerlendirme Kriterlerinin Analizi.
Berköz FB, Forestier R, Erdoğan N, Demircioğlu F, Karagülle MZ. IX. Ulusal Kaplıca Tıbbı ve Balneoloji Kongresi, Kozaklı-Nevşehir, 12-14 Nisan, 2012.