

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

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA  
BALNEOLOJİK TEDAVİNİN (HİDROTERAPİ VE PELOİDOTERAPİ)  
KLİNİK ETKİNLİĞİ VE SİTOKİN DEĞERLERİNE ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DR. ALİ SUAT KUZU**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. MİNE KARAGÜLLE**

**TIBBİ EKOLOJİ VE HİDROKLİMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**İSTANBUL – 2021**



## **BEYAN**

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

ALİ SUAT KUZU

Bu alışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TTU-2020-36346

This study was funded by Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University. Project number: TTU-2020-36346

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimi ile bize yol gösteren ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Mine KARAGÜLLE'ye

Eğitimim süresince daima yanımda olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. M. Zeki KARAGÜLLE, Prof. Dr. Hatice GÜRDAL, Prof. Dr. Nergis ERDOĞAN ve Prof. Dr. Arif DÖNMEZ'e

Rotasyonlar sırasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Dahiliye, Romatoloji Anabilim Dallarında görevli tüm hekimlere,

Tezimin laboratuvar değerlendirmeleri için yardımcı olan Prof. Dr. Pervin VURAL'a

Çalışmamızın istatistiksel değerlendirmeleri için desteğini esirgemeyen Arş. Gör. Erkut BOLAT'a,

Tezimin kontrol muayenelerini büyük bir özveriyle yapan ve bana destek olan değerli arkadaşım Dr. Gül Pembe ÇOLAK'a,

Uzmanlık eğitimi döneminde, birlikte çalıştığımız Uzm. Dr. Sinan KARDEŞ'e, tüm tıpta uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, değerli hemşirelerimiz ve tüm klinik çalışanlarına,

Beni bugünlere getiren, her zaman yanımda olan, maddi ve manevi her türlü desteğini sunan aileme,

Bu zor süreç boyunca her zaman yanımda olan biricik eşim Dilara'ya

Teşekkür ederim.

Dr. Ali Suat KUZU

## İÇİNDEKİLER

BEYAN .....	II
TEŞEKKÜR .....	IV
TABLolar LİSTESİ .....	VIII
GRAFİKLER LİSTESİ .....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XI
SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ .....	XII
ÖZET .....	1
ABSTRACT .....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	3
2. GENEL BİLGİLER .....	5
2.1 SPONDİLOARTROPATİLER .....	5
2.2 ANKİLOZAN SPONDİLİT .....	5
2.2.1 Epidemiyoloji .....	6
2.2.2 Genetik .....	6
2.2.3 Etiyopatogenez .....	7
2.2.4 Histopatoloji .....	7
2.2.5 Klinik Bulgular.....	7
2.2.5.1 Kas İskelet Sistemi Semptom ve Bulguları.....	8
2.2.5.2 Kas-İskelet Sistemi Dışı Bulgular .....	9
2.2.5.2.1 Akut Anterior Üveit .....	9
2.2.5.2.2 Gastrointestinal Sistem Tutulumu.....	10
2.2.5.2.3 Kardiyak Tutulum .....	10
2.2.5.2.4 Pulmoner Tutulum .....	10
2.2.5.2.5 Renal Tutulum .....	11
2.2.5.2.6 Nörolojik Tutulum .....	11
2.2.5.2.7 Osteoporoz .....	11
2.2.5.2.8 Cilt Tutulumu.....	12
2.2.5.3 Fizik Muayene Bulguları.....	12
2.2.5.4 Laboratuvar Bulguları .....	13
2.2.5.5 Görüntüleme Bulguları.....	14
2.2.6 Ayırıcı Tanı .....	16

2.2.7	Tanı ve Sınıflama Kriterleri .....	17
2.2.8	Tedavi.....	21
2.3	BALNEOLOJİ.....	26
2.3.1	Balneolojik Kaynaklar.....	26
2.3.1.1	Balneolojik Sular.....	26
2.3.1.2	Peloidler .....	28
2.3.1.3	Gazlar .....	29
2.3.2	Balneolojik Tedavi Yöntemleri.....	30
2.3.2.1	Balneoterapi (Banyo, İmmersiyon).....	31
2.3.2.2	Peloidoterapi.....	32
2.3.2.3	İçme Kürleri (Krenoterapi - Hidropinoterapi).....	33
2.3.2.4	İnhalasyon Tedavisi.....	34
2.3.2.5	Yıkamalar, İrrigasyonlar, Lavajlar, Duşlar ve Dökmeler.....	35
2.3.3	Balneolojik Tedavilerin Etki Mekanizması.....	35
2.3.3.1	Termomineral Tam Banyoların Etki Mekanizması.....	36
2.3.3.1.1	Özel Etkiler .....	36
2.3.3.1.1.1	Mekanik Etkiler.....	36
2.3.3.1.1.2	Termik Etkiler .....	37
2.3.3.1.1.3	Kimyasal Etkiler.....	38
2.3.3.1.2	Genel Etkiler .....	38
2.3.3.2	Peloidoterapinin Etki Mekanizması .....	39
2.3.3.2.1	Mekanik Etkiler .....	39
2.3.3.2.2	Termik Etkiler.....	39
2.3.3.2.3	Kimyasal Etkiler .....	40
2.3.3.2.4	Adaptif Etkiler .....	40
2.3.4	Balneolojik Tedavi Endikasyonları ve Kontrendikasyonları .....	40
2.3.4.1	Balneolojik Tedavilerin Sistemlere Göre Endikasyon ve Kontrendikasyonları .....	40
2.3.4.2	Kaplıca Tedavisi ve Balneolojik Tedavilerde Genel Kontrendikasyonlar... ..	44
2.4	SİTOKİNLER.....	45
2.4.1	İnterlökin-6 (IL-6).....	45
2.4.2	Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta 1 (TGF-β1) .....	45
3.	GEREÇ VE YÖNTEM .....	47
3.1	Katılımcılar.....	47
3.2	Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri .....	47

3.3	Çalışmadan Dışlama Kriterleri .....	47
3.4	Çalışma Yöntemi .....	47
3.5	Hastaların Değerlendirilmesi .....	49
3.5.1	Kromatografik Görsel Analog Skala (VAS) .....	49
3.5.2	Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi (BASDAİ).....	50
3.5.3	Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) .....	50
3.5.4	Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMİ).....	50
3.5.5	Sosyodemografik Veriler .....	51
3.5.6	Laboratuvar İnceleme.....	52
3.6	Körleme .....	52
3.7	İstatistiksel Analiz .....	52
4.	BULGULAR.....	54
4.1	Çalışma Algoritması .....	54
4.2	Sosyodemografik Veriler.....	56
4.3	Değerlendirme Parametreleri.....	61
4.3.1	Hastanın Global Değerlendirmesi (0 – 100 mm Vizüel Analog Skala).....	61
4.3.2	Doktorun Global Değerlendirmesi (0 – 100 mm Vizüel Analog Skala).....	63
4.3.3	Ağrı Değerlendirmesi (0 – 100 mm Vizüel Analog Skala).....	65
4.3.4	Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ) .....	67
4.3.5	Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) .....	69
4.3.6	Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMİ).....	71
4.3.7	IL-6 Düzeyi .....	73
4.3.8	TGF-β1 Düzeyi .....	75
5.	TARTIŞMA .....	77
	KAYNAKLAR.....	87
	EKLER .....	98
	ÖZGEÇMİŞ .....	115

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 2-1: İnflamatuvar bel ağrısı için Berlin Kriterleri .....	8
Tablo 2-2: İnflamatuvar bel ağrısı için ASAS Kriterleri.....	8
Tablo 2-3: New York Kriterlerine göre sakroileit sınıflandırması.....	14
Tablo 2-4: Sakroileit yapabilen nedenler .....	16
Tablo 2-5: Entezit yapabilen nedenler.....	17
Tablo 2-6: Roma Kriterleri (1961) .....	17
Tablo 2-7: New York Kriterleri (1966).....	18
Tablo 2-8: Modifiye New York Kriterleri (1984).....	18
Tablo 2-9: Amor Sınıflama Kriterleri .....	19
Tablo 2-10: ESSG Sınıflama Kriterleri .....	20
Tablo 2-11: Aksiyal Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri.....	20
Tablo 2-12: Periferik Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri .....	21
Tablo 2-13: İlaç Grupları.....	22
Tablo 2-14: Sıcaklıklarına göre balneoterapi suyu sınıflandırması.....	31
Tablo 2-15: Sistemlere Göre Endikasyon ve Kontrendikasyonlar.....	41
Tablo 4-1: Yaş, VKİ, Hastalık Süresi bakımından grupların karşılaştırılması .....	56
Tablo 4-2: Grupların cinsiyet dağılımı ve karşılaştırılması .....	56
Tablo 4-3: Grupların eğitim durumu dağılımı ve karşılaştırılması .....	57
Tablo 4-4: Grupların medeni durum dağılımı ve karşılaştırılması.....	57
Tablo 4-5: Grupların çalışma durumu dağılımı ve karşılaştırılması .....	58
Tablo 4-6: Grupların sigara alışkanlık dağılımı ve karşılaştırılması .....	58
Tablo 4-7: Grupların aile hikâyesi varlığı dağılımı ve karşılaştırılması .....	59
Tablo 4-8: Grupların NSAİİ kullanımı dağılımı ve karşılaştırılması .....	59
Tablo 4-9: Başlangıç değerlendirme ölçümleri açısından grupların karşılaştırılması.....	60
Tablo 4-10: Çalışma grubunda HGD-VAS'ın tedavi öncesi ile karşılaştırılması .....	61
Tablo 4-11: Kontrol grubunda HGD-VAS'ın başlangıç ile karşılaştırılması .....	61
Tablo 4-12: Çalışma grubunda DGD-VAS'ın tedavi öncesi ile karşılaştırılması .....	63
Tablo 4-13: Kontrol grubunda DGD-VAS'ın başlangıç ile karşılaştırılması .....	63
Tablo 4-14: Çalışma grubunda Ağrı-VAS'ın tedavi öncesi ile karşılaştırılması .....	65
Tablo 4-15: Kontrol grubunda Ağrı-VAS'ın başlangıç ile karşılaştırılması.....	65
Tablo 4-16: Çalışma grubunda BASDAİ skorlarının tedavi öncesi ile karşılaştırılması .....	67
Tablo 4-17: Kontrol grubunda BASDAİ skorlarının başlangıç ile karşılaştırılması.....	67

Tablo 4-18: Çalışma grubunda BASFİ skorlarının tedavi öncesi ile karşılaştırılması.....	69
Tablo 4-19: Kontrol grubunda BASFİ skorlarının başlangıç ile karşılaştırılması .....	69
Tablo 4-20: Çalışma grubunda BASMİ skorlarının tedavi öncesi ile karşılaştırılması .....	71
Tablo 4-21: Kontrol grubunda BASMİ skorlarının başlangıç ile karşılaştırılması .....	71
Tablo 4-22: Çalışma grubunda serum IL-6 düzeylerinin tedavi öncesi ile karşılaştırılması....	73
Tablo 4-23: Kontrol grubunda serum IL-6 düzeylerinin başlangıç ile karşılaştırılması .....	73
Tablo 4-24: Çalışma grubunda serum TGF- $\beta$ 1 düzeylerinin tedavi öncesi ile karşılaştırılması .....	75
Tablo 4-25: Kontrol grubunda serum TGF- $\beta$ 1 düzeylerinin başlangıç ile karşılaştırılması ....	75



## GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 4-1: HGD-VAS ölçümlerinin başlangıç, tedavi sonu/12. gün ve 3. ay değişimi.....	62
Grafik 4-2: HGD-VAS skorlarının farklarının gruplar arası karşılaştırması .....	62
Grafik 4-3: DGD-VAS ölçümlerinin başlangıç, tedavi sonu/12. gün ve 3. ay değişimi.....	64
Grafik 4-4: DGD-VAS skorlarının farklarının gruplar arası karşılaştırması .....	64
Grafik 4-5: Ağrı-VAS ölçümlerinin başlangıç, tedavi sonu/12. gün ve 3. ay değişimi .....	66
Grafik 4-6: Ağrı-VAS skorlarının farklarının gruplar arası karşılaştırması.....	66
Grafik 4-7: BASDAİ skorlarının başlangıç, tedavi sonu/12. gün ve 3. ay değişimi .....	68
Grafik 4-8: BASDAİ skorlarının farklarının gruplar arası karşılaştırması.....	68
Grafik 4-9: BASFİ skorlarının başlangıç, tedavi sonu/12. gün ve 3. ay değişimi .....	70
Grafik 4-10: BASFİ skorlarının farklarının gruplar arası karşılaştırması .....	70
Grafik 4-11: BASMİ skorlarının başlangıç, tedavi sonu/12. gün ve 3. ay değişimi .....	72
Grafik 4-12: BASMİ skorlarının farklarının gruplar arası karşılaştırması.....	72
Grafik 4-13: Serum IL-6 düzeyinin başlangıç, tedavi sonu/12. gün ve 3. ay değişimi.....	74
Grafik 4-14: Serum IL-6 düzeyi farklarının gruplar arası karşılaştırması.....	74
Grafik 4-15: Serum TGF- $\beta$ 1 düzeyinin başlangıç, tedavi sonu/12. gün ve 3. ay değişimi .....	76
Grafik 4-16: Serum TGF- $\beta$ 1 düzeyi farklarının gruplar arası karşılaştırması.....	76

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4-1: Çalışma Akış Şeması..... 55



## SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ

- ACR : American College of Rheumatology  
Anti-TNF : Anti-Tümör Nekrozis Faktör  
AS : Ankilozan Spondilit  
ASAS : Assessment of Spondyloarthritis International Society  
BASDAİ : BATH Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi  
BASFI : BATH Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi  
BASMİ : BATH Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi  
Bq : bekerel  
BT : Bilgisayarlı Tomografi  
C : Celsius  
Ca<sup>+2</sup> : Kalsiyum  
Cl<sup>-</sup> : Klorür  
CO<sub>2</sub> : Karbondioksit  
CRP : C Reaktif Protein  
DEXA : Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri  
DGD : Doktorun Global Değerlendirmesi  
DISH : Diffüz idiopatik iskelet hiperostozisi  
DMARD : Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaç  
ECM : Ekstraselüler Matriks  
ELİSA : enzyme-linked immunosorbent assay  
ESH : Eritrosit Sedimentasyon Hızı  
ESSG : European Spondyloarthropathy Study Group  
F<sup>-</sup> : Florür  
Fe<sup>+2</sup> : Demir  
GİS : Gastrointestinal Sistem  
gp130 : Glikoprotein 130  
H<sub>2</sub>S : Hidrojen sülfür  
H<sub>2</sub>SiO<sub>3</sub> : Metasilisik asit  
HAQ : Health Assessment Questionnaire

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> : Bikarbonat

HGD : Hasta Global Değerlendirmesi

HLA : Human Leukocyte Antigen (insan lökosit antijeni)

HRCT : High-resolution computed tomography (Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi)

I : İyodür

İBH : İnflamatuvar Barsak Hastalığı

IFN- $\gamma$  : İnterferon Gama

IgA : İmmüoglobulin A

IgG : İmmüoglobulin G

IL: İnterlökin

IL-6R : IL-6 reseptörü

İBA : İnflamatuvar Bel Ağrısı

KBB : Kulak Burun Boğaz

kDa : kilodalton

KMY : Kemik Mineral Yoğunluğu

Maks : Maksimum

Mg<sup>+2</sup> : Magnezyum

MHC : Major Histocompatibility Complex (Doku Uygunluk Antijeni)

Min : Minimum

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

Na<sup>+</sup> : Sodyum

NaCl : Sodyum klorür

nCi : nanoküri

nr-axSpA : non-radyografik aksiyal SpA

NSAİİ : Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç

OMERACT : Outcome Measures in Rheumatology

pg : Pikogram

RA : Romatoid Artrit

Rn : Radon

S<sup>-2</sup> : Kükürt

sIL-6R : Çözünür IL-6 reseptörü

Si<sup>+4</sup> : Silisyum

SO<sub>4</sub><sup>-2</sup> : Sülfat

SpA : Spondiloartropati

SS : Standart Sapma

STIR : Short Tau Inversion Recovery

TGF- $\beta$  : Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta

Th1 : T helper 1

Th17 : T helper 17

Th2 : T helper 2

TNFi : Tümör Nekrozis Faktör İnhibitörü

TNF- $\alpha$  : Tümör Nekrozis Faktör-alfa

TS : Tedavi Sonrası

VAS : Visüel Analog Skala

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

## ÖZET

**Amaç:** Hidroterapi ve peloidoterapi kombinasyonu şeklinde uygulanan balneolojik tedavinin, ankilozan spondilitli hastalarda klinik ölççeklerle etkinliğini değerlendirmek, serum IL-6 ve TGF- $\beta$ 1 düzeyleri üzerine etkisini saptamak

**Gereç ve Yöntem:** Modifiye New York Kriterlerine göre AS tanısı almış, anti-TNF ilaç kullanan 40 hasta randomizasyonla iki gruba ayrıldı. Çalışma grubuna rutin tedavilerine ek olarak 38°C sıcaklığında hidroterapi havuzunda 20 dakika tam banyo uygulaması sonrasında 20 dakika tüm spinal bölgeye 43°C sıcaklıkta tıbbi çamur uygulaması yapıldı. Aynı uygulama 10 seans tekrarlandı. Kontrol grubundaki hastalar rutin tedavilerine devam ettiler. Hastalar tedavi öncesi/1. gün, tedavi sonu/12. gün ve 3. ayda ağrı (VAS), hastanın ve doktorun global değerlendirmesi (VAS), BATH Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi (BASDAİ), BATH Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI), BATH Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMİ) ile değerlendirildi. Tüm hastalardan aynı değerlendirme zamanlarında serum IL-6 ve TGF- $\beta$ 1 düzeyleri ölçümü için venöz kan örneği alındı.

**Bulgular:** Çalışma grubunda ağrı, hastanın ve doktorun global değerlendirmesi, BASDAİ ve BASMİ skorlarında tedavi sonunda anlamlı iyileşmeler saptandı. BASMİ skoru hariç bu anlamlı iyileşmelerin 3. ayda devam ettiği görüldü. Kontrol grubunda yalnızca 3. ayda BASMİ skorunda anlamlı düzelme vardı. Gruplar arası karşılaştırmada BASDAİ ve BASFI skorları için tüm değerlendirmelerde, doktorun global değerlendirmesi için 3. ayda çalışma grubu lehine anlamlı üstünlük saptandı. Serum IL-6 seviyelerinde her iki grupta da anlamlı değişiklik olmadı. Çalışma grubunda TGF- $\beta$ 1 düzeyleri başlangıca göre zamanla artmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Sonuç:** Hidroterapi ve peloidoterapi kombinasyonunun ankilozan spondilitli hastalarda ilaç tedavilerine destek olarak ağrıyı azaltmada, hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durum üzerine yararlı etkileri görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** balneolojik tedavi, hidroterapi, peloidoterapi, ankilozan spondilit, anti-TNF

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the efficacy of balneological treatment (combination of hydrotherapy and peloidotherapy) with clinical scales and to determine the effect on serum IL-6 and TGF-1 levels in patients with Ankylosing Spondylitis.

**Method:** 40 patients diagnosed with AS according to the modified New York Criteria and using anti-TNF drugs were assigned to two groups by randomization. The patients in the treatment group received hydrotherapy (38°C) for 20 minutes and then peloid pack (43°C) was applied to the entire spinal area for 20 minutes in addition to the routine treatments. The same procedure was repeated for 10 sessions. The patients in the control group continued own routine treatment. Patients were evaluated before treatment / 1st day, end of treatment / 12th day and 3rd month with pain (VAS), global assessment patient's and the doctor's (VAS), BATH Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), BATH Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), BATH Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). Venous blood samples were taken from all patients for analysis of serum IL-6 and TGF-β1 levels.

**Results:** In the treatment group, statistically significant improvement was observed in pain, patient and doctor's global assessment, BASDAI and BASMI scores at the end of the treatment. It was seen that these significant improvements continued for 3 months except for the BASMI score. In the control group there was significant improvement in BASMI score only in the 3rd month. In the comparison between the groups, significantly superiority was found in favor of the treatment group in all evaluations for BASDAI and BASFI scores and in the 3rd month for doctor's global assessment. Serum IL-6 levels did not show any significant change in both groups. Although TGF-β1 levels increased in the treatment group compared to the baseline, it was not statistically significant.

**Conclusion:** In support of drug therapies, hydrotherapy and peloidotherapy combination treatment has been shown to beneficial effects on pain, disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis.

**Keywords:** balneological treatment, hydrotherapy, peloidotherapy, ankylosing spondylitis, anti-TNF

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS) başlıca sakroiliak eklemler ve omurgayı etkileyen kronik sistemik inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır. Hastalık genellikle genç erkek ve kadınları etkiler. Erkekler kadınlardan daha sık etkilenirler ve hastalık kadınlarda daha hafif seyreder (1). Belirli bir popülasyondaki AS prevalansı ile bu gruptaki insan lökosit antijeni (HLA)-B27 prevalansı arasında korelasyon vardır. AS prevalansı HLA-B27 pozitif olan kişilerde yaklaşık %5-6 arasındadır. Çeşitli ülkelerde AS prevalansı %0,007 - 0,49 arasında değişmektedir (2).

Sinsi başlangıçlı, egzersiz veya hareketle azalan bel ağrısı ve sabah tutukluğu ile karakterize periferik eklem tutulumu ve eklem dışı bulguları da olabilen bir hastalıktır. Asemptomatik sakroileitten immobilizan spinal stenoza kadar bir spektrumda klinik ciddiyet taşıyabilir. Hastalığın kesin etiyolojisi bilinmemektedir(1). Patogeneizde genel özellikler inflamasyon, kemik erozyonu ve özellikle omurga ve sakroiliak eklemlerde olan yeni kemik oluşumudur. İnflamasyonun başlaması ve devamında Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) sitokininin etkili olduğu düşünülmektedir. Anti-TNF ajanların hastalık tedavisindeki etkinliği bu sitokinin yerine işaret etmektedir. Hastalığın HLA-B27 geni ve antijeni ile de ilişkisi saptanmıştır (3).

İnterlökin-6 (IL-6) mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreler ile bazı aktive T hücreleri tarafından üretilen yaklaşık 26 kDa'luk bir proinflamatuvar sitokindir. Ankilozan spondilitli hastaların serum interlökin 6 düzeyleri yüksek bulunmuş ve hastalık aktivitesiyle ilişkilendirilmiştir(4,5). Ankilozan spondilitli hastalarda çalışmamızda uygulanan balneolojik tedavilerin serum IL-6 düzeylerine etkisi üzerine çalışma bulunmamaktadır.

AS tedavisinde temel amaçlar semptomların hafifletilmesi, fonksiyonel kapasiteyi korumak, komplikasyonların önlenmesi, ekstraartiküler bulguları ve komorbiditeleri minimuma indirmektir. Ankilozan spondilitli hastaların optimal tedavisi ilaç ve ilaç dışı tedavilerin kombinasyonunu içerir(6). Ankilozan spondilitli hastalarda balneolojik tedavi yöntemleri başvurulan ve etkili bulunan ilaç dışı tedavi yöntemlerindedir(7,8).

Balneolojik tedaviler; termal ve/veya mineralli suların, peloidlerin ve gazların; yöntem ve dozları belirlenmiş şekilde banyo, içme, paket, sarma, inhalasyon veya irrigasyon şeklinde düzenli aralıklarla termal tesislerde, sağlık kuruluşlarındaki balneolojik tedavi birimlerinde

veya evde uygulanmasıdır. En yaygın balneolojik tedaviler balneoterapi (termal mineralli su banyosu) veya hidroterapi (sıcak su banyosu veya su içi egzersiz) ve peloidoterapi (tıbbi çamur uygulamaları)'dir (9).

Klinik çalışmalarda balneolojik tedavilerin AS'li hastalarda ağrıda azalma, spinal mobilitede artış ve fonksiyonel klinik ölçeklerde düzelme sağladığı, CRP'de azalma ve Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta 1 (TGF- $\beta$ 1) düzeylerinde artışa yol açarak antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (7,10).

Araştırmamızın amacı hastane koşullarında hidroterapi ve peloidoterapi kombinasyonu şeklinde uygulanan balneolojik tedavinin AS'li hastalarda etkinliğini klinik ölçeklerle değerlendirmek ve serum TGF- $\beta$ 1, IL-6 düzeyleri ile korelasyonunu saptamaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 SPONDİLOARTROPATİLER

Spondiloartropati terimi belirgin klinik, radyolojik, genetik özelliklerle ilişkili kronik inflamatuvar bir grup hastalığı tanımlamakta kullanılır. Bu gruptaki hastalıklar romatoid faktör veya diğer otoantikör serolojik anormalliklerle ilişkisi bulunmadığından seronegatif olarak etiketlenmişlerdir. SpA hastalarının %70 kadarı HLA-B27 geni taşımaktadırlar(11). SpA hastalarının klinik başvuruları genellikle aksiyal tutulum, periferik eklem tutulumu, tendonların ve ligamanların kemiğe bağlandığı yerlerde inflamasyon (entezopati) ile olmaktadır. Akut anterior üveit, psöriyazis, inflamatuvar barsak hastalığı, endokardit şeklinde eklem dışı tutulumlar da görülmektedir(12).

Bu hastalık grubu içinde ankilozan spondilit, psöriyatik artrit, reaktif artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ilişkili SpA ve andiferansiye SpA gibi farklı alt tipler vardır(13).

### 2.2 ANKİLOZAN SPONDİLİT

Ankilozan spondilit isimlendirmesi Yunanca'da sert, katı anlamındaki ankylos ve vertebra anlamına gelen spondylos kelimelerinden oluşturulmuştur. Ankilozan spondilit (AS), sakroiliak eklemler ve omurga tutulumu ile seyreden, eklem dışı bulguları da olabilen kronik sistemik inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır(14). AS, SpA grubu hastalıkların prototipi olup en sık görülen formudur(15). AS, Doku Uygunluk Antijenlerinden (Major Histocompatibility Complex; MHC) MHC klas I molekül HLA-B27 ile güçlü bir genetik ilişki gösterir(1).

AS'nin bilinen ilk klinik tanımlaması, İrlandalı Dr. Bernard Connor tarafından 1691 yılında Fransız mezarlığında bulunan bir iskeletteki değişiklikler üzerinden yapılmıştır. 1841'de Brodie göz inflamasyonunun eşlik ettiği ankiloze omurgalı bir hasta tanımlamıştır(1). 1890'larda St. Petersburg'da Rus nörofizyolog Vladimir von Bechterew bir dizi yayınla AS'ye tıbbi ilgiyi artırmıştır. Aynı dönemde Alman nörolog Adolph Strümpel (1897) ve Fransız nörolog Pierre Marie (1898) de AS'li olgular tanımlamışlardır. Bechterew hastalığı ve Marie-Strümpel hastalığı terimleri o dönemde birbirlerinin yerine kullanılmıştır(14). Radyografi tekniklerinin gelişmesiyle 1930'lu yıllarda Krebs, Scott ve Forestier sakroileiti, sonrasında Robert ve Forestier ise tipik sindesmofitleri tanımlamışlardır(1). Yapılan çalışmalarla 1974'te Moll, Haslock, MacRae ve Wright tarafından seronegatif SpA kavramı ortaya atılmıştır(16). İlerleyen yıllarda bu hastalıklar için farklı kriterler geliştirilmiştir.

### 2.2.1 Epidemiyoloji

AS prevalansı kullanılan sınıflandırma kriterlerine, incelenen etnik gruba, genetik ve çevresel faktörlere göre değişebilmektedir. Global prevalans bakıldığında farklı ülkelerde AS prevalansı %0,007 - 0,49 arasında değişmektedir(2). Türkiye’de yapılan bir araştırmada ülkemizde AS prevalansı %0,49 olarak bulunmuştur(17). Yine Türkiye’de askerler arasında yapılan bir araştırmada prevalans %0,14 bulunmuştur(18). İki çalışmada çok farklı prevalans yüzdeleri bulunmasının sebebi askerler arasında yapılan araştırmada ilerlemiş AS hastalarının orduya kabul edilmemeleri ve araştırmanın daha genç bir popülasyonda yapılması olabilir.

Hastalık daha sıklıkla genç erkek ve kadınları etkilemektedir. Erkekler kadınlardan 2 kat daha sık etkilenmektedir. Hastaların yaklaşık %80’inde ilk semptomlar 30 yaştan önce gelişmekte ve %5’ten daha azında 45 yaşından sonra semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Toplumdaki HLA-B27 pozitifliği ile AS prevalansı arasında bir ilişki mevcuttur(19). AS tanısı alan bir hastanın akrabalarında monozigotik ikizlerde %63, birinci derece akrabalarda %8,2, ikinci derece akrabalarda %1, üçüncü derece akrabalarda %0,7 olmak üzere AS görülme riski artmıştır(20).

### 2.2.2 Genetik

HLA-B27 ankilozan spondilitle ilişkili en önemli gen olmasına rağmen, farklı diğer genlerin bu hastalığa yatkınlıkla ilgili olduğu düşünülmektedir. İkizlerde yapılan çalışmalar HLA-B27’nin bu hastalıktaki tüm genetik riskin yaklaşık %20-30’una katkısı olduğunu, MHC’nin tamamının ise %40-50 katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, birinci derece akrabalarında AS bulunan HLA-B27 pozitif bireylerin hastalık geliştirme riski, aile öyküsü olmayan B27 pozitif bireylere göre altı ila onaltı kat daha fazladır. Bu da hastalık gelişme riskinde B27 dışı genetik faktörlerin etkili olduğunu düşündürmektedir. HLA-B60 ve HLA-DR1 gibi diğer MHC genleri, ankilozan spondilit ile ilişkili görünmektedir ancak önem düzeyleri düşüktür. TNF-a geni, MHC içinde yer alan bir başka aday genidir, ancak bu hastalığı olanlarda TNF polimorfizmlerinin önemli bir rolü olmadığı düşünülmektedir(19).

1973’te keşfedildiğinden beri HLA-B27 tartışmasız olarak AS’de major genetik risk faktörü olarak kalmıştır. Bugüne kadar AS’de en az 113 genetik varyasyon tanımlanmıştır(21).

### 2.2.3 Etiyopatogenez

AS de dâhil olmak üzere spondiloartritlerin kesin etiyolojisi ve patogenezi hala bilinmemektedir(22). AS patogenezinde HLA-B27'nin rolü ile ilgili çok sayıda hipotez öne sürülmüştür. Bunlar esas olarak hayvan modellerine dayanmaktadır. Ana hipotezlerden biri, HLA-B27 antijeninin amino asit dizisindeki değişikliklerle belirli bakteri antijenlerine moleküler benzerlik göstermesine dayanır(23). Ankilozan spondilitli hastaların %90-95'inde HLA-B27 pozitifdir. HLA-B27 pozitif bireylerde ve hastaların HLA-B27 pozitif akrabalarında bu hastalığın gelişme riski topluma göre daha yüksektir. Bununla birlikte çoğu HLA-B27 pozitif birey de sağlıklı kalmaktadır(19). Hastalıkta sitokinler de rol oynamaktadır. TNF ve IL-17 sitokinlerinin ekspresyonu AS gelişiminde önemli yer tutmaktadır(23).

### 2.2.4 Histopatoloji

AS'de eklem kapsülleri, ligamentöz yapılar, başta intervertebral diskler, manubriosternal eklem ve simfisis pubis gibi kartilajinöz yapılar, omurlar, iliak kanatlar, trokanterler, patella ve kalkaneus öncelikli olmak üzere ligamanların kemiğe yapışma yerleri (entezis), apofizer ve sakroiliak eklemlerin sinoviyaları etkilenir(1). Ankilozan spondilite kemik remodelingi, yıkıcı osteit ve onarım kare vertebra oluşumunu açıklar. Bu durum histolojik olarak vertebral cisimlerin korteks ve spongios kısımlarında yıkım ve yeniden yapımla giden, akut ve kronik spondilite dayalıdır(19).

Sakroileit AS'nin erken döneminde görülmeye başlar ve sıklıkla ilk patolojik değişiklikler iliak tarafta gerçekleşir. Erken döneme ait histopatolojik veriler az sayıdadır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde eklem aralığında genişleme, eklem yüzeylerinde erozyon, subkondral skleroz, yeni kemik oluşumları ile kemik köprüleri görülebilir(1). AS'li hastalarda zigapofizyal, kalça ve sakroiliak eklemlerden geçirilen operasyonlarda alınan histolojik örnekler incelendiğinde T hücrelerinin, B hücrelerinin, makrofajların, osteoklastların ve neoanjiyogenezde rol oynayan hücrelerin infiltrasyonları görülmüştür (24).

### 2.2.5 Klinik Bulgular

AS'de neredeyse tüm hastalar inflamatuvar karakterde bel-sırt ağrısından yakınır. Genellikle 40 yaş öncesinde ilk şikâyetler ortaya çıkar. Hastalık genellikle sakroiliak eklemleri ve omurgayı etkilemektedir. Diğer yaygın tutulum bölgeleri arasında kalçalar, omuzlar, kostovertebral, kostomanubriyal ve sternoklaviküler eklemler bulunur ve hastaların %40'ında kas-iskelet sistemiyle ilişki göğüs ağrısı vardır. Entez bölgelerinde ve periferik eklemlerde de

tutulmuş görülmektedir. Oküler tutulum başta olmak üzere eklem dışı bulguları da olabilmektedir(25).

### 2.2.5.1 Kas İskelet Sistemi Semptom ve Bulguları

AS'li hastaların %75'inde ilk yakınmalar sırt-bel ağrısı ve tutukludur. Bu yakınmalar sinsi başlangıçlı olup giderek artmaktadır. Ağrı tek tarafta başlayıp birkaç ay içinde kalıcı ve iki taraflı hale gelir. Tutukluk sabahları veya uzun süren istirahat sonrası daha fazla olup, şikâyetler egzersiz veya fiziksel aktivite ile azalmaktadır(1). Hastalıkta görülen bel ağrısı genellikle inflamatuvar karakterdedir. 2006 yılında 50 yaşın altında kronik bel ağrısı olan hastalarda inflamatuvar bel ağrısı için Berlin Kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterler Tablo 2-1'de gösterilmiştir. Bu kriterin sensitivitesi: %70,3, spesifitesi %81,2 olarak bildirilmiştir(26).

<b>Tablo 2-1: İnflamatuvar bel ağrısı için Berlin Kriterleri</b>	
50 yaşın altında kronik bel ağrısı olan hastalarda;	
1.	30 dakikadan uzun süreli sabah tutukluğu
2.	Ağrının egzersizle düzelmesi
3.	Gecenin ikinci yarısında ağrı nedeniyle uyanma
4.	Gezici gluteal ağrı
Değerlendirme	En az 2 kriterin bulunması gerekir.

2009 yılında 3 aydan uzun süreli kronik bel ağrısı olan hastalarda inflamatuvar bel ağrısı için ASAS Kriterleri oluşturulmuştur. ASAS İBA kriterleri Tablo 2-2'de gösterilmiştir. Bu kriterin sensitivitesi %77, spesifitesi %91,7 olarak bildirilmiştir(27).

<b>Tablo 2-2: İnflamatuvar bel ağrısı için ASAS Kriterleri</b>	
3 aydan uzun süreli kronik bel ağrısı olan hastalarda;	
1.	40 yaşından önce başlaması
2.	Sinsi başlangıç
3.	Egzersiz ile rahatlamanın olması
4.	İstirahat ile rahatlamanın olmaması
5.	Gece ağrısı (Kalkmakla düzelen tipte)
Değerlendirme	En az 4 kriterin bulunması gerekir.

AS'de omurga hareketliliğinde kısıtlanma da görülmektedir. Hastalıkta ilerleyen spinal füzyon süreci, spinal hareketliliğin ve göğüs ekspansiyonunun etkilenmesine neden olabilmektedir(28). AS hastalarında etkilenmenin derecesine bağlı olmakla birlikte postüral bozukluklar da gelişebilmektedir. Özellikle torasik omurların etkilenmesine bağlı hiperkifoz (kamburlaşma) bazı AS hastalarında hastalığın ilk 10 yılında bile ortaya çıkabilmektedir(29).

İlerlemiş hastalığı olan bir AS hastasının tipik postürü; servikalde fleksiyon deformitesi, torasik hiperkifoz, lomber lordoz kaybı ve kalçalarda fleksiyon deformitelerinin bir kombinasyonundan oluşur. Bununla birlikte bu kombinasyon hastaların yalnızca küçük bir kısmında görülmektedir(30).

Derin gluteal bölgede gezici, bazen tek taraflı olabilen ağrı sakroiliak eklem tutulumunun göstergesi olabilir(26). AS hastalarının %24 - 35'lik kısmında kalça eklem tutulumu olmaktadır. Buna bağlı tipik semptom kasık ağrısıdır. Ağrı uyluk medialine ve dize yansıyabilir(31).

AS'de periferik eklem tutulumu da sıklıkla görülmektedir(32). 147 AS'li hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, en sık etkilenen periferik eklemler ayak bilekleri (%40), kalçalar (%36), dizler (%29), omuzlar (%19) ve sternoklaviküler eklemler (%14) olarak bulunmuştur(33). Yüzde 10 hastada da temporomandibular eklem tutulumu görülmektedir(1).

Ligamanların kemiğe yapışma yerlerindeki inflamasyonu belirten entezit de başlıca Aşil tendonu ve plantar fasya olmak üzere kostokondral bileşkeler, iliak kanatlar, büyük trokanterler, tibial tüberküller ve topuklarda hassasiyete sebep olabilir. Bir meta-analiz çalışmasında AS hastalarının %29'unda entezit öyküsünün olduğu saptanmıştır(32).

Daktilit, el ve ayak parmaklarının MKF, MTF, PIF ve DIF eklemlerinde tutulumla karakterize parmak fleksör tendonları boyunca oluşan inflamasyon, ödem ve entezite bağlı bir tablodur. Tüm spondiloartropatilerde görülebilmekle birlikte, daha sık psöriyatik artrit ve reaktif artritte görülen bir bulgudur(34). AS hastalarının %6 kadarında görülmektedir(35).

## **2.2.5.2 Kas-İskelet Sistemi Dışı Bulgular**

### **2.2.5.2.1 Akut Anterior Üveit**

Akut anterior üveit hastaların %20-30'unda görülür ve en yaygın eklem dışı bulgudur. Üveit oluşumu daha uzun hastalık süresi ve HLA-B27 ile ilişkilidir(36). Üveit tipik olarak akut,

tek taraflı ağrı, fotofobi ve görme bulanıklığı şeklinde kendini gösterir. Kırmızı göz ve sulu göz eşlik edebilir. Tekrarlama eğilimi sıktır. Genellikle diğer gözde de atak geliştirir. Üveit genellikle 2-3 ay içinde görme bozukluğu bırakmadan düzelir. Yeterli tedavi edilmezse hipopiyon, sineşi, katarakt ve glokoma ilerleyebilir. Görme keskinliğinde azalma olabilir(37).

#### **2.2.5.2.2 Gastrointestinal Sistem Tutulumu**

Genellikle asemptomatik olan terminal ileal ve kolonik mukozal inflamasyon AS'li hastaların yaklaşık %50'sinde histolojik inceleme ile tespit edilebilir(38). Histolojik inflamasyonu olanların küçük bir kısmı Crohn hastalığı veya ülseratif kolit şeklinde belirgin inflamatuvar barsak hastalığı geliştirir. AS'li hastaların %4,1'inde belirgin inflamatuvar barsak hastalığı bulunur (32).

#### **2.2.5.2.3 Kardiyak Tutulum**

AS'li hastalarda kardiyak tutulum nadir görülür. AS; asendan aortit, aort kapağı hastalığı, akut koroner sendrom, inme, venöz tromboembolizm ve iletim defektleri dâhil olmak üzere artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Çalışmaların bazıları genel popülasyonla karşılaştırıldığında iskemik kalp hastalığında artış olduğunu göstermektedir. Artan risk, sistemik inflamasyona ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine atfedilmiştir(39–41). Kardiyovasküler tutulum çoğu zaman HLA-B27 pozitifliği ile birlikte(1).

AS'li hastalarda, klinik kalp hastalığı kanıtı olmasa bile aort kökleri sağlıklı kontrollere göre daha az elastiktir. Bu durum aort kökü (aortit), aort kapak uçları ve interventriküler septumu içeren sklerozan inflamatuvar bir süreci düşündürmektedir. Nihai sonuçlar tüberkül retraksiyonu, aort yetersizliği ve ileti bozukluklarıdır(42,43).

#### **2.2.5.2.4 Pulmoner Tutulum**

Pulmoner tutulum nadir görülmekle birlikte uzun hastalık süresinden sonra hastaların küçük bir bölümünde olabilmektedir. Sebep olarak kas iskelet sisteminde meydana gelen kısıtlayıcı değişiklikler, akciğerin kendi yapısındaki interstisyel, nodüler ve parankimal anormallikler gösterilebilir(44).

Restriktif akciğer hastalığı, büyük oranda göğüs duvarı ve omurga hareketliliğinin azalmasıyla ilişkilidir. Solunum fonksiyon testleriyle değerlendirme yapılan AS'li hastalar ve

sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, AS'li hastaların %18'inde restriktif patern görülmüş ve kontrol grubunda hiçbir hastada restriktif patern saptanmamıştır(45).

AS hastalarının %1,3 ile %2,1 kadarında direkt radyografi ile apikal pulmoner fibroz kanıtları saptanabilir. Apikal fibroz genellikle asemptomatiktir ve uzun bir hastalık süresi ile ilişkilidir(46). AS'li hastalarda yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile direkt radyografideki bulgulardan çok daha fazlası saptanabilmektedir. Bunlar mozaik patern, subplevral nodüller, parankimal bantlar gibi değişikliklerdir ve hastalığın erken dönemlerinde dahi mevcut olabilir(46,47). AS'de spontan pnömotoraks da görülebilmektedir. Sigara içimi spontan pnömotoraks için ek risk faktörü olarak değerlendirilebilir(48).

#### **2.2.5.2.5 Renal Tutulum**

Renal tutulum çok nadirdir; ancak nonspesifik glomerülopati, immünoglobulin A (IgA) nefropatisi ve böbrek amiloidozu AS'de görülebilir(49,50). AS'li hastalarda renal komplikasyonların görülme sıklığı erkeklerde yaklaşık %3,4 ve kadınlarda %2,1 olarak saptanmıştır. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında ise AS'li kişilerde bu komplikasyonlar %72 daha fazla bulunmuştur(49).

#### **2.2.5.2.6 Nörolojik Tutulum**

AS'de atlantoaksiyal subluksasyon veya vertebra kırıklarının bir sonucu olarak omurilik veya spinal sinir kompresyonu, kauda ekina sendromu, transvers miyelit ve monofazik miyelopati gibi çok çeşitli nörolojik komplikasyonlar tanımlanmıştır. Özellikle alt servikal omurgada olmak üzere, vertebra kırıkları ve omurilik yaralanması açısından dikkatli olunması gerekir. Kırıklar düşük enerjili travma ile ortaya çıkabilir ve sebep olduğu ağrı hastalık aktivitesine atfedilebileceğinden tanı gecikebilir. Vertebral kırıklar, subklinik nöropati ve miyelopatiden paraparezi ve tetrapareziye kadar çeşitli nörolojik komplikasyonlara neden olabilir(51).

#### **2.2.5.2.7 Osteoporoz**

AS'li hastalarda osteoporoz ve azalmış kemik kütlesi yaygındır. Düşük Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) ve kemik kaybı hastalığın ilk 10 yılında belirgindir(52). Uzun süredir devam eden ve kalıcı olarak aktif hastalığı olan hastaların yarısından fazlasında, KMY hem omurgada hem de kalçada azalmıştır(53). İleri evre AS hastalarında DEXA ölçümü, femur boyun bölgesinde güvenilir olmakla beraber, özellikle hastalık süresi uzun olanlarda spinal

bölgede kullanımı sindesmofitlerin ve periosteal kemik oluşumunun üst üste binen etkisi nedeniyle yanlış yüksek değerler gösterebilir. Sindesmofitlerin varlığında kemik yoğunluğunun değerlendirilmesi için kantitatif bilgisayarlı tomografi kullanılabilir. Bu yöntemle değerlendirme yapıldığında sindesmofitli hastaların bu bulgusu olmayanlara göre daha düşük kemik kütlesine sahip oldukları gösterilmiştir(54).

#### **2.2.5.2.8 Cilt Tutulumu**

Tipik AS'li hastaların % 10 ile 25'inde eşlik eden psöriyazis lezyonları mevcuttur. Eşlik eden psöriyazisi olan hastalar, daha fazla periferik eklem tutulumu gösterme eğilimindedir. Psöriyazisin eşlik ettiği AS'nin, primer veya inflamatuvar barsak hastalığı ilişkili AS'den daha kötü bir hastalık seyri oluşturduğu bulunmuştur(37).

#### **2.2.5.3 Fizik Muayene Bulguları**

Hastalar değerlendirilirken ayrıntılı bir şekilde anamnez alınmalı ve iyi bir fizik muayene yapılmalıdır. Hastalığın erken dönemlerinde tipik AS bulgularını görmek zordur. Özellikle sakroiliak eklem ve omurga değerlendirmesinde sakroileit ve omurgadaki hareket kısıtlılığını görmek mümkün olmaktadır. İlerlemiş hastalıkta inspeksiyonda servikal fleksiyon artışı, artmış torakal kifoz, lomber lordoz kaybı görülebilir.

Sakroiliak eklem üzerine baskı uygulanması ve bazı testlerde ağrı olması sakroileiti düşündürülebilir. Kalçanın fleksiyon, abduksiyon, eksternal rotasyon (FABERE), lateral pelvik kompresyon, anteroposterior pelvik kompresyon ve Gaenslen testleri ile sakroileit varlığı değerlendirilebilir. Lateral pelvik kompresyon testinde hasta muayene masasında yan yatarken iliak krest üzerinde masaya doğru baskı uygulanıp pelvis sıkıştırılmaya çalışılır. Anteroposterior pelvik kompresyon testinde hasta sırt üstü yatarken her iki anterior iliak çıkıntıya baskı uygulanır. Gaenslen testinde ise hasta sırt üstü yatarken bir taraftaki kalça ve dizini fleksiyonda olacak şekilde göğsüne doğru çeker, değerlendirilecek tarafta ise kalça ve diz ekstansiyonda muayene masasından dışarı sarkıtılır, hekim her iki tarafa ters yönde direnç uygular ve ağrıyı sorgular. Bu testler yapılırken sakroiliak bölgede ağrı olması sakroileiti düşündürür(55).

Başlangıçta fizik muayene bulguları inflamatuvar süreci yansıtmaktadır. Lomber vertebranın anterior fleksiyonu, ekstansiyonu, lateral fleksiyonu ve göğüs ekspansiyonunun kısıtlanmasını içeren spinal hareketliliğin bozulması en özgül bulgudur. Bu hareket kısıtlılığı

ankilozun derecesiyle ilgili olmayıp inflamasyon ve ağrının sebep olduğu kas spazmına bağlanabilir(56).

Lomber hareketliliğin değerlendirilmesinde Schober ve modifiye Schober testleri kullanılmaktadır. Schober testinde hasta ayakta dik bir şekilde dururken 5. lomber spinöz çıkıntı üzerine (Venüs noktalarının hizasında) ve bunun 10 cm üzerine işaret konur. Hasta dizlerini bükmeden maksimum fleksiyon yapar ve iki nokta arası ölçümle değerlendirilir. Modifiye Schober testinde ise L5'in 5 cm altı ve 10 cm üzeri işaretlenir ve benzer şekilde iki nokta arası ölçümle değerlendirilir. Her iki yöntemde de normal mobilitede ölçümde minimum 5 cm'lik bir artış olması beklenir. Parmak ucu yer (el-yer) mesafesi de lomber fleksiyonu değerlendirir, ancak kalça hareketi ile kompanse edilebilir. Lateral fleksiyonun ölçümünde yine parmak ucu yer mesafesi ölçülebilir veya başlangıçta ve hareket sonunda noktalar arasındaki fark belirlenir(57).

Servikal tutulum çoğunlukla geç dönemde görülür ve genellikle ekstansiyonu kısıtlar. Servikal rotasyonun tutulması ile hastaların görüş alanı daralır. Oksiput-duvar mesafesi ölçümü ve tragus-duvar mesafesi ölçümleri ile servikal tutulum değerlendirilir. Her iki ölçüm de hastanın dik bir şekilde durup duvara yaslanmasıyla yapılır(57).

Kostokondral eklem tutulumuyla hastalığın erken dönemlerinde dahi göğüs ekspansiyonunda azalma saptanabilir. Göğüs ekspansiyonu, 4. interkostal aralık seviyesinden birkaç kez zorlu inspiryum ve zorlu ekspiryum sonrasında yapılan derin inspiryum ve zorlu ekspiryum sonundaki göğüs çevresi ölçümüyle saptanır. Yaş ve cinsiyet gibi faktörlerden etkilenmekle birlikte ölçümler arasındaki farkın 5 cm'nin altında olması anlamlıdır(1).

Entezit görülen hastalarda ilgili entez bölgesinin palpasyonunda hassasiyet saptanabilir. Periferik eklem tutulumu olan hastalarda ilgili eklemden ağrı, hareket kısıtlılığı, kızarıklık, ısı artışı olabilir.

#### **2.2.5.4 Laboratuvar Bulguları**

Ankilozan spondilitin tanıyı destekleyen spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Çoğu inflamatuvar romatizmal hastalığın laboratuvar incelemelerinde kullanılan akut faz reaktanlarından C-Reaktif Protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) AS için de kullanılmaktadır. Bu testlerin AS'de hastalık aktivitesi ile ilişkisi sınırlıdır. Akut faz yanıtı olarak ferritin yüksekliği, hafif trombositoz ve düşük albümin düzeyi de görülebilir. Romatoid

faktör ve antinükleer antikor pozitifliği bu hastalığa spesifik değildir. Sinoviyal sıvı analizi de diğer inflamatuvar artritlerden farklı değildir(55).

HLA-B27 testi pozitifliği de AS'li hastaların %90 ve üzeri bir kısmında görülmektedir. Ancak tek başına tanı için istenmemelidir. Çünkü toplumun sağlıklı bireylerinde de etnik gruplara göre farklı oranlarda HLA-B27 pozitifliği görülmektedir. Örneğin Avrupa'da %6-10, İskandinav ülkelerinde biraz daha yüksek %10-16 oranında HLA-B27 pozitifliği mevcuttur. HLA-B27'nin yaygınlığı ve AS ile ilişkisi çeşitli etnik ve ırksal gruplar arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Örnek olarak HLA-B27 antijeni Afro-Amerikan popülasyonunun %3'ünde ve bu popülasyondaki AS'li hastaların yalnızca % 50'sinde mevcuttur. HLA-B27 testi bazı klinik durumlarda tanıya yardımcı olarak istenebilir(55).

### 2.2.5.5 Görüntüleme Bulguları

AS'de radyolojik bulgular daha sıklıkla omurga ve sakroiliak eklemlerde görülür(1). Sakroiliak eklemlerde yapısal değişiklik olan hastalarda direkt grafiler yeterince duyarlıdır ve sık kullanılır; çünkü nispeten ucuzdur, kolayca bulunur ve pozitif bulgular verdiğinde tanıya yardımcıdır. Bununla birlikte, radyografi yalnızca belirgin hale gelmesi birkaç yıl gerektiren kronik kemik değişikliklerini tespit etmeye yardımcı olur ve bu tanıda gecikmeye neden olabilir(58). Modifiye New York Kriterlerinde değerlendirilmek üzere sakroileitin radyografik evrelemesi (Tablo 2-3) de yapılmıştır(59). Sakroiliak eklem değerlendirmesi için sıklıkla anterior posterior yönlü pelvis grafisi kullanılır.

<b>Tablo 2-3: New York Kriterlerine göre sakroileit sınıflandırması</b>	
Direkt Grafideki Değişiklikler	
Evre 0	Normal
Evre 1	Şüpheli değişiklikler
Evre 2	Eklem genişliğinde değişiklik olmadan, küçük erozyon ve skleroz alanları
Evre 3	Orta veya ileri sakroileit: erozyonlar, skleroz kanıtı, genişleme, daralma veya kısmi ankiloz
Evre 4	Total ankiloz

Omurgada meydana gelen değişiklikler de radyografik bulgular oluşturmaktadır. Kemik erozyonları, skleroz, sindesmofit, sindesmofitler arası köprüleşme ve fraktürler sık görülen radyografik bulgulardır(1,60). En tipik görünüm vertebral kareleşmedir(1). Vertebral köşelerde skleroz artışı Romanus lezyonları olarak adlandırılır(60). Anterior posterior yönlü vertebral grafide çok seviyede iki taraflı sindesmofit oluşumu ve apozifer eklemlerin sklerozunun kombinasyonu ile bambu kamışı görünümü ortaya çıkar. Apofizer eklemlerde skleroz, bu eklemlerdeki ligamanların ve interspinöz ligamanların kalsifikasyonu ile de üçlü ray belirtisi görülmektedir(1). Osteoporoz eşlik eden hastalarda osteoporotik vertebral kırıklardan şüphelenildiğinde direkt grafi ile değerlendirilebilir.

BT, erozyon ve ossifikasyonların teşhisinde standart radyografiden daha iyi performans gösterir. Semptom başlangıcından tipik BT değişikliklerinin gelişmesine kadar geçen ortalama süre 2 yıl, standart radyografi için 5 yıldır. Ancak kullanımını sınırlayan direkt grafilerden çokça fazla radyasyona maruziyet yaratmasıdır(61).

Kemik sintigrafisi tüm iskelet hakkında bilgi sağlar ve periferik tutulum mevcudiyetinde inflamasyon bölgelerini gösterebilir. Aksiyal SpA formlarında kemik sintigrafisinin hassasiyeti düşük (%51,8) olduğu için yararı sınırlı kalmaktadır(61).

MRG'nin, erken sakroileit ve spondilit tanımlanmasında yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Sakroiliak eklemlerin MR görüntülemesi, bu eklemlerdeki yapısal radyografik değişikliklerin gelişimini oluşmadan 3 yıl önce %60 pozitif tahmin değeri ile öngörebilir. MRG ile kronik değişikliklerin değerlendirilmesi halen araştırılmaktadır; ancak konvansiyonel radyografi yapısal değişiklikleri tespit etmede MRG'den daha hassastır. Bu nedenle, hastalığın erken dönemlerinde sakroiliak eklemlerin direkt radyografisine her zaman ihtiyaç vardır; çünkü inflamatuvar bel ağrısı başlangıcından sonra ilk 2 yıllık dönemde hastaların %20-30'u zaten yapısal değişiklikler geliştirmiş olacaktır(19).

ASAS-OMERACT, sakroiliak eklem MR görüntülemesini standart radyografilerle birlikte erken dönem aksiyal SpA tanı ve sınıflandırması için en iyi yöntem olarak değerlendirmektedir. Aktif sakroileit güçlü bir şekilde aksiyal SpA'yı işaret eder. Yeni ASAS kriterlerine göre, MRG ile sakroileit tespit edilen hastalarda en az bir klinik bulgu ile kombine edildiğinde SpA için MRG sensitivitesi %97,2, spesifitesi %94,2 olmuştur(61).

AS ve farklı spondiloartrit grubu hastalıklarda, MRG’de belirlenebilen aktif inflamatuvar belirtiler arasında osteit/kemik iliği ödemi, sinovit, kapsülit ve entezit vardır. Kemik iliği ödemi/osteit; STIR ve/veya kontrastlı T1 ağırlıklı yağ baskılı görüntülerde hiperintens sinyal değişikliği ile görüntü verir. Aktif sakroileit için belirleyicidir ancak diğer patolojilerde de görülebilir. Eklem çevresindeki kemik iliği alanı etkilenmiştir. Sinovit, sakroiliak eklemlerin sinovyal parçasında, kontrastlı yağ baskılı T1 ağırlıklı serilerde hiperintens sinyal şeklinde görülür. STIR sekanslar sinovit ile eklem sıvısını ayırt edemez. MRG’de kapsülitin sinyal özellikleri sinovite benzer, ancak değişiklikler ön ve arka kapsülü tutar. Önde eklem kapsülü dereceli olarak iliuma ve sakral kemiğin periostunun içine gömülür ve entezis oluşur. Kapsülit periost içine mediale ve laterale uzayarak yayılır. Sakroiliak eklemlerde aktif inflamatuvar belirtilerden bir diğeri olan entezit; retroartiküler boşluğu da kapsayan ligaman ve tendonların kemiğe yapıştıkları bölgelerde STIR ve T1 ağırlıklı yağ baskılı görüntülerde hiperintens sinyal şeklinde görülür. MRG’de sakroileit tanısı koymak için mutlaka osteit varlığı görülmelidir. Osteit olmaksızın sadece sinovit, kapsülit veya entezit varlığı, aktif sinovit ile uyumlu olsa da tanıyı kesinleştirmek için yeterli değildir(1,62).

## 2.2.6 Ayırıcı Tanı

Hastalara erken dönemde ve doğru tanı konulması, hastaları gereksiz tanı yöntemlerinden ve yanlış tedavilerden koruyacaktır. AS’de tanı klinik ve radyolojik bulgularla konulur. Özellikle sakroileit veya entezit yapan diğer nedenler konusunda dikkatli olunmalıdır. Sakroileit ve entezite sebep olup ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlar tablo 2-4 ve tablo 2-5’te gösterilmiştir(1).

<b>Tablo 2-4: Sakroileit yapabilen nedenler</b>		
<b>Spondiloartritler</b>	<b>Enfeksiyöz</b>	<b>Diğer nedenler</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reaktif artrit</li> <li>• Psöriyatik artrit</li> <li>• İnflamatuvar barsak hastalığı</li> <li>• Akne ile ilişkili artrit /SAPHO sendromu</li> <li>• İntestinal bypass artrit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piyojenik enfeksiyonlar</li> <li>• Tüberküloz</li> <li>• Bruselloz</li> <li>• Whipple hastalığı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperparatiroidizm</li> <li>• Parapleji</li> <li>• Sarkoidoz</li> <li>• Ailevi akdeniz ateşi</li> <li>• Behçet hastalığı</li> <li>• Retinoid tedavisi</li> </ul>

**Tablo 2-5: Entezit yapabilen nedenler**

<b>İnflamatuvar</b>	<b>Mekanik/Dejeneratif</b>	<b>Metabolik/Endokrin</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Romatoid artrit</li><li>• Reaktif artrit</li><li>• Psöriyatik artrit</li><li>• İnflamatuvar barsak hastalığı</li><li>• Lyme hastalığı</li><li>• Geç başlangıçlı oligoartiküler juvenil artrit</li><li>• Lepra hastalığı</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Travma</li><li>• Osteoartrit</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diffüz idiopatik iskelet hiperostozisi (DISH)</li><li>• Akromegali</li><li>• Florozis</li><li>• Retinoid tedavisi</li><li>• Hipo/hiperparatiroidizm</li><li>• Gut hastalığı</li><li>• POEMS sendromu</li><li>• X'e bağlı hipofosfatemi</li></ul>

### 2.2.7 Tanı ve Sınıflama Kriterleri

Ankilozan spondilitte tanı klinik ve radyolojik bulgularla birlikte konulmaktadır. Hastalık için ilk olarak 1961 yılında Roma Kriterleri (Tablo 2-6) geliştirilmiştir(57,63).

**Tablo 2-6: Roma Kriterleri (1961)**

<b>Klinik</b>	<b>Radyolojik</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. İstirahatle azalmayan, üç aydan uzun süren bel ağrısı ve sabah tutukluğu</li><li>2. Torakal bölgede ağrı ve katılık</li><li>3. Lomber bölge hareketlerinde kısıtlılık</li><li>4. Göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma</li><li>5. İritis hikayesi veya belirtisi</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Bilateral sakroileite ait bulgular</li></ol>
<ul style="list-style-type: none"><li>• 5 klinik kriterden en az 4 tanesinin bulunması = Kesin AS</li><li>• Bilateral sakroileit + en az 1 klinik bulgu = Kesin AS</li></ul>	

1966 yılında ise New York Kriterleri (Tablo 2-7) geliştirilmiştir(57).

<b>Tablo 2-7: New York Kriterleri (1966)</b>	
<b>Klinik</b>	<b>Radyolojik Evre</b>
1. Lomber hareketin üç planda kısıtlı olması (fleksiyon, ekstansiyon ve lateral fleksiyon)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Normal-Evre 0</li><li>• Şüpheli-Evre 1</li><li>• Minimal sakroileit-Evre 2</li></ul>
2. Lomber omurgada veya dorsolomber bölgede ağrı	<ul style="list-style-type: none"><li>• Orta derecede sakroileit-Evre 3</li><li>• Ankiloz-Evre 4</li></ul>
3. Göğüs ekspansiyonunun 2.5 cm'den az olması (4. İnterkostal aralıktan)	
Evre 3-4 bilateral sakroileit + en az 1 klinik kriter = Kesin AS	
Evre 3-4 unilateral veya Evre 2 bilateral sakroileit + 1. Klinik kriter veya hem 2. hem 3. klinik kriter = Kesin AS	

AS tanısı için daha önce geliştirilen Roma ve New York kriterlerinin duyarlılık ve özgüllüklerinin düşük olması sebebiyle 1984 yılında New York kriterleri modifiye edilmiştir(1,57). Modifiye New York Kriterleri Tablo 2-8'de gösterilmiştir.

<b>Tablo 2-8: Modifiye New York Kriterleri (1984)</b>	
<b>Klinik</b>	<b>Radyolojik</b>
1. 3 aydan uzun süren, egzersiz ile rahatlayan, istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı	1. Bilateral Evre 2-4 sakroileit
2. Lomber omurga hareketinin frontal ve sagittal düzlemde kısıtlanması	2. Unilateral Evre 3-4 sakroileit
3. Yaş ve cinse göre göğüs ekspansiyonunun azalması	
1 radyolojik kriter + en az 1 klinik kriter = Kesin AS	

AS eşlik eden bir hastalık yoksa primer veya idiopatik, psöriyazis veya inflamatuvar barsak hastalığı eşlik ediyorsa sekonder olarak tanımlanır(1). Bu kriterlere göre kesin tanı için direkt grafide en az çift taraflı grade 2 veya tek taraflı grade 3 sakroileite ihtiyaç vardır. Direkt grafi ile inflamasyonun kendisi değil, skleroz ve erozyon gibi yerleşmiş yapısal değişiklikler tespit edilebilir. AS'li hastalarda inflamatuvar bel ağrısı (İBA) başlangıcından radyografik sakroileit gelişimine dek geçen süre uzun olup yıllar sürebilmektedir. Bu durum tanıda gecikmeyi de beraberinde getirir ve yapılan çalışmalara göre AS hastalarında ortalama 10 yıl gibi bir tanısız gecikme olduğu öne sürülmektedir. 1990 itibarıyla sakroiliak eklem ve omurga manyetik rezonans (MR) incelemesi kullanımının başlamasıyla direkt grafide bulgu saptanmayan hastalarda inflamasyon bulguları gösterilip erken dönemde tanı koymak kolaylaşmıştır. Henüz Modifiye New York tanı kriterlerini karşılamayan bazı hastalar da tanımlanabilir hale gelmiştir(15).

Yine 1990'lı yıllarda SpA grubu hastalıklar için Amor (Tablo 2-9) ve ESSG (European Spondyloarthritis Study Group) (Tablo 2-10) kriterleri geliştirilmiştir(15).

<b>Tablo 2-9: Amor Sınıflama Kriterleri</b>	
<b>Parametre</b>	<b>Skor</b>
Lumbar veya dorsal bölgede gece ağrısı veya sabah tutukluğu	1
Asimetrik oligoartrit	2
Gluteal ağrı (yer değiştiren gluteal ağrı)	1 (2)
Daktilit	2
Topuk ağrısı veya başka bir bölgede entezit	2
Akut anterior üveit	2
Artrit başlangıcından önceki bir ay içerisinde akut diyare	1
Artrit başlangıcından önceki bir ay içerisinde üretrit/servisit	1
Psöriyazis, balanit veya inflamatuvar barsak hastalığı	2
Sakroileit (bilateral grade 2 veya tek taraflı grade 3)	3
HLA-B27 antijen pozitifliği ve/veya ailede AS öyküsü	2
NSAİİ başladıktan sonra 48 saat içinde ağrıya düzelmeye veya kestikten kısa süre sonra ağrının artması	2
Toplam skorun $\geq 6$ olması hastanın SpA olduğunu düşündürür.	

**Tablo 2-10: ESSG Sınıflama Kriterleri****İnflamatuvar Bel Ağrısı** veya **Sinovit** (asimetrik veya ağırlıklı olarak alt ekstremitede)

İlave olarak aşağıdakilerden bir tanesi

- Entezit (topuk)
- Pozitif aile öyküsü
- Psöriyazis
- Crohn Hastalığı, Ülseratif Kolit
- Artritin başlangıcından bir ay öncesinde üretrit/servisit veya akut diyare
- Kalça bölgesi ağrısı (sağ ve sol gluteal bölgeler arasında gezici)
- Sakroileit

2009'da aksiyal ve periferik SpA hastalarını daha erken tespit edebilmek için yeni ASAS sınıflama kriterleri (Tablo 2-11, Tablo 2-12) belirlenmiştir(1,15,64,65).

**Tablo 2-11: Aksiyal Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri****Periferik eklem bulguları olup veya olmadan****45 yaş altı kişilerde 3 ay ve daha uzun süreli bel ağrısı varlığında**

Görüntüleme bulgusunda sakroileit ve ilave olarak aşağıdaki SpA bulgularından en az 1 tanesi

HLA-B27 pozitifliğine ilave olarak aşağıdaki SpA bulgularından en az 2 tanesi

Görüntülemelerde Sakroileit

SpA Bulguları

1. MRG'de SpA ilişkili sakroileiti şiddetle düşündüren aktif (akut) sakroileit
2. Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroileit

1. İnflamatuvar bel ağrısı (İBA)
2. Artrit
3. Entezit (topuk)
4. Üveit
5. Daktilit
6. Psöriyazis
7. Crohn hastalığı veya ülseratif kolit
8. NSAİİ tedavisine iyi yanıt
9. Ailede SpA öyküsü
10. HLA-B27 pozitifliği
11. Artmış CRP seviyeleri

<b>Tablo 2-12: Periferik Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri</b>	
<b>Sadece periferik bulguları olan hastalarda</b>	
<b>Artrit ve/veya entezit ve/veya daktilite ek olarak</b>	
Aşağıdaki bulgulardan 1'i veya fazlası	Aşağıdaki bulgulardan 2'si veya fazlası
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psöriyazis</li> <li>• İnflamatuvar barsak hastalıkları</li> <li>• Öncül enfeksiyon hikayesi</li> <li>• HLA-B27</li> <li>• Üveit</li> <li>• Görüntüleme sakroileit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artrit</li> <li>• Entezit</li> <li>• Daktilit</li> <li>• İnflamatuvar bel ağrısı</li> <li>• Ailede SpA öyküsü</li> </ul>

Yeni sınıflamalar aksiyal SpA'yı da radyografik ve non-radyografik olarak ayırmaktadır. Sakroileitin direkt grafilerde görülmeyip MR görüntüleme ile tespit edilebildiği hastalar non-radyografik aksiyal SpA olarak ele alınır. ASAS sınıflandırmaları kullanılarak sakroiliak eklemden yerleşik radyografik değişikliği bulunan hastalar AS olarak, olmayanlar ise non-radyografik aksiyal SpA olarak değerlendirilir. Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı alanlar aynı zamanda ASAS kriterlerini de karşılamaktadırlar. AS'de hastaların %65-77'si erkek iken, nr-axSpA'da hastaların daha düşük kısmı %31-48'i erkek bulunmuştur. AS ve nr-axSpA'nın aynı hastalığın bir spektrumunda bulunduğu düşünülmektedir. nr-axSpA'da daha düşük CRP düzeyleri, daha yüksek kadın cinsiyet oranı, daha az yapısal omurga hasarı mevcuttur. Uzun süreler geçse de AS'ye ilerleme görülmeyebilir(1,15,64,66).

### **2.2.8 Tedavi**

Tedavide hedefler, ağrı ve tutukluk gibi semptomların giderilmesi, eklem mobilitesinin korunması, yapısal hasar ve yaratabileceği sakatlığın önlenmesi, sistemik komplikasyonların tanınması ve erken tedavisi, yaşam kalitesinin artırılması, hastalık konusunda hastanın eğitilmesi ve tedaviye aktif katılımının sağlanarak sağlığın uzun süreli korunmasıdır(1,6).

Tedavi konusunda güncel öneriler 2016 yılında ASAS ve 2019 yılında ACR tarafından yayınlanmıştır(6,67). Ankilozan spondilitli hastaların optimal tedavisi ilaç ve ilaç dışı tedavilerin kombinasyonunu içerir(6).

Hastalar, hastalıklarının doğası hakkında bilgilendirilmelidir. Yaşam boyu egzersiz, çalışma ve boş zaman alışkanlıkları hakkında tavsiye almalıdır. Hastalar ayrıca komorbiditelerin düzenli takibi ve yönetiminin önemi konusunda eğitilmelidir. Farmakolojik tedavi alan her hastaya ilaçları, düzenli ilaç uygulamasına uyulması, hastalık aktivitesinin izlenmesi ve tedavilerin potansiyel yan etkileri hakkında bilgi verilmelidir(6,67).

Sigara kullanan hastalar sigara bırakma konusunda teşvik edilmeli ve uyarılmalıdır. Genel sağlığa olumsuz etkileri yanında SpA grubu hastalıklarda da olumsuz etkide bulunduğu düşünülmektedir(6,68).

ACR kılavuzunda önerileri daha iyi anlamak için bazı tanımlamalar yapılmıştır. AS'de hasta için kabul edilemeyecek derecede rahatsız edici semptomlara neden olan ve muayene eden klinisyen tarafından inflamasyona bağlı olarak değerlendirilen hastalık durumu aktif hastalık olarak tanımlanmıştır. Asemptomatik veya hasta için kabul edilebilir düzeyde semptomna neden olan hastalık ise stabil olarak kabul edilmiştir. Klinik olarak stabil nitelendirmesi için minimum 6 ay mevcut durumun korunması gereklidir. Toksikite veya tedaviye uyumsuzlukla ilgili olmayan, tedavinin başlamasından sonraki ilk 3 ile 6 ay içinde hastalık aktivitesinde klinik olarak anlamlı bir iyileşme olmaması durumuna primer yanıtızlık denmiştir. Tedavide klinik olarak anlamlı bir iyileşme sağladıktan sonra (genellikle tedavinin ilk 6 ayından sonra) ankilozan spondilit aktivitesinin tedavinin kesilmesi veya kötü uyumdan kaynaklanmayan şekilde tekrarlaması ise sekonder yanıtızlık olarak tanımlanmıştır. İlaçlar için de çeşidine göre gruplandırma (Tablo 2-13) yapılmıştır(67).

<b>Tablo 2-13: İlaç Grupları</b>	
<b>Grup</b>	<b>Dâhil Olanlar</b>
Geleneksel sentetik antiromatizmal ilaç	Sulfasalazin, metotreksat, leflunomid, apremilast, talidomid, pamidronat
TNFi = anti-TNF	Infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab ve biyobenzerleri
Monoklonal antikor TNFi	Infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab
Biyolojik ilaçlar	TNFi, abatacept, rituximab, sarilumab, tocilizumab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab

İnfliksımab, monoklonal IgG1 antikorudur. SpA’da kullanılmaya başlanan ilk anti-TNF ajandır. 0., 2. ve 6. haftalarda ve sonrasında 6-8 haftada bir tekrarlanan 5 mg/kg dozunda intravenöz infüzyon olarak uygulanır. Hızlı etkili olup ikinci haftadan itibaren etkisi belirginleşir. Etkinliğinin uzun süre kalıcı olduğu ve 8 yıla kadar kullanımında yan etki açısından güvenilir bir ajan olduğu gösterilmiştir(69).

Etanersept, rekombinant IgG’nin Fc parçasına bağlı TNF reseptörü içeren bir insan füzyon proteindir. Haftada iki kez 25 mg ya da haftada bir kez 50 mg subkütan olarak uygulanır. Periferik tutulumu olan SpA hastalarında sülfasalazine üstün olduğu gösterilmiştir. Adalimumab, rekombinant insan monoklonal anti-TNF antikorudur. 2 haftada bir 40 mg subkütan olarak uygulanır. Bu dozla beklenen klinik yanıtın olmadığı hastalarda haftada bir 40 mg uygulanabilir. Golimumab, insan monoklonal anti-TNF antikorudur. Ayda bir kez 50 mg subkütan uygulanır. Sertolizumab pegol ise polietilen glikolize insan monoklonal antikorudur. İlk üç doz 2 haftada bir 400 mg sonrasında 2 haftada bir 200 mg ya da ayda bir 400 mg subkütan uygulanır(69).

Aktif AS’de semptomların iyileştirilmesi için NSAİİ’lerin etkinliği, birçok kontrollü çalışmada kanıtlanmıştır. Esas olarak hastalık aktivitesini kontrol etmek için aktif AS’li hastalarda NSAİİ’lerin sürekli kullanımı önerilmektedir. Bir ay boyunca maksimum dozlarda en az 2 farklı NSAİİ’ye tam yanıtızsızlık veya 2 ay boyunca en az 2 farklı NSAİİ’ye yetersiz yanıtın olması durumunda NSAİİ tedavisi değiştirilmelidir(6,67). Ayrıca uzun dönem NSAİİ kullanan hastalarda gastro-intestinal, renal, hepatik ve kardiyovasküler yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır(6,70).

NSAİİ’lerle tedaviye rağmen aktif AS’si olanlarda sülfasalazin, metotreksat veya tofasitinib ile tedavi düşünülmelidir. Leflunomid, apremilast, talidomid ve pamidronat ise önerilmemektedir. Sülfasalazin veya metotreksat, yalnızca belirgin periferik artriti olan hastalarda veya tümör nekroz faktör inhibitörleri (TNFi) bulunmadığında düşünülmelidir(67).

NSAİİ’lerle tedaviye rağmen aktif AS’si olanlarda, TNFi ile tedavi önerilmektedir. TNFi’leri arasında herhangi birinin seçilmesi için bir üstünlük saptanmamıştır. Belirli bir TNFi seçilirken uygulama sıklığı ve uygulama yolu ile ilgili hasta tercihleri de değerlendirilmelidir. İnfliksımab ile tedavi edilen hastalarda tüberküloz ve genel olarak enfeksiyon riski artabilir. Tüberküloza maruz kalma riski yüksek olan (seyahat veya ev içi temas yoluyla) veya

tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan hastalar için infliksimab dışındaki TNFi düşünülmelidir(67).

NSAİİ'lerle tedaviye rağmen aktif AS'si olan yetişkinlerde öncelik sırasına göre TNFi ile tedavi, secukinumab veya ixekizumab ile tedavi son sırada ise tofacitinib önerilir. NSAİİ'lerle tedaviye rağmen aktif AS'si olan ve TNFi'ne kontrendikasyonları olanlarda, sülfasalazin, metotreksat veya tofacitinib yerine sekukinumab veya ixekizumab ile tedavi önerilmiştir(67).

Sekukinumab veya ixekizumab interlökin 17A'yı inhibe eden monoklonal antikor ilaçlardır. AS tedavisinde her ikisi de etkin bulunmuştur(71,72). Sekukinumab 150 mg başlangıç dozları ile 0., 1., 2., 3. ve 4. haftalarda subkütan uygulanıp bunu aylık idame dozları izler. Klinik yanıtı göre doz 300 mg'a çıkılabilir(72). Eşlik eden ülseratif kolitli hastalarda, TNFi ile tedavi bir seçenek değilse tofacitinib, secukinumab veya ixekizumab yerine düşünülmelidir. IL-17 inhibitörlerinin İBH'de etkili olduğu gösterilmemiştir; ancak tofacitinib ülseratif kolit için onaylanmış bir tedavi yöntemidir(67).

Kullanılan ilk TNFi ile tedaviye rağmen aktif AS'si olan yetişkinlerde, TNFi'ne primer yanıtı olmayan hastalarda farklı bir TNFi ile tedavi yerine secukinumab veya ixekizumab ile tedavi düşünülmelidir. TNFi'ne sekonder yanıtı olmayan hastalarda farklı bir TNFi ile tedavi öncelikli olarak denenmelidir(67).

Stabil AS'si olanlarda NSAİİ'lerle sürekli tedavi yerine NSAİİ'lerle isteğe bağlı veya lüzum halinde tedavi önerilir. Bu öneri, herhangi bir farmakolojik tedavi almadığı halde hastalığı stabil olanlar için geçerlidir. Yine hastalığı stabil olanlarda TNFi ile kombine olarak NSAİİ veya geleneksel sentetik bir antiromatizmal ilaç kullananlarda her iki ilaca da devam etmek yerine tek başına TNFi ile tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Biyolojik bir ilaçla tedavi gören stabil AS'lilerde, biyolojik ilacın kesilmesi önerilmez ancak doz azaltılması düşünülebilir(67).

NSAİİ'lerle tedaviye rağmen izole aktif sakroileiti olanlarda lokal olarak uygulanan glukokortikoid enjeksiyonu önerilir. Yine NSAİİ'lerle tedaviye rağmen stabil aksiyal hastalığa ilave olarak aktif enteziti veya aktif periferik artriti olanlarda lokal glukokortikoid enjeksiyonu önerilir. Aşıl, patellar ve kuadriseps tendonlarının çevresine enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır. NSAİİ'lerle tedaviye rağmen stabil aksiyal hastalığı ve AS'ye ek olarak tekrarlayan üveiti veya

İBH olanlarda diğer biyolojik ilaçlarla tedaviye kıyasla TNFi monoklonal antikolarla tedavi önceliklidir(67).

Birkaç klinik çalışmada aktif veya stabil non-radyografik aksiyal spondiloartritli hastaların tedavisi için sadece TNFi kullanımına ilişkin yeterli kanıt bulunmuştur. Non-radyografik aksiyal SpA'da farklı TNFi arasında sonuçlarda fark olmadığı, TNFi'nin kesilmesini takiben yüksek nüks olasılığı görülmüştür(67).

Hastalık aktivite seviyesinin belirsiz olduğu ve bu bilginin tedavi kararlarını etkileyeceği durumlarda MR görüntülemenin yararlı bilgiler sağlayabileceği düşünülmektedir. Açık bir şekilde aktif veya stabil hastalık aktivitesi bilinebilen hastalarda ise rutin olarak MR görüntülemeye ihtiyaç yoktur. Herhangi bir tedavi alan aktif veya stabil AS'si olanlarda klinik ihtiyaç dâhilinde veya hastalara hastalıklarının ilerleme durumu konusunda danışmanlık vermek amacıyla belli aralıklarla (örneğin 2 yılda bir) omurga radyografileri tekrarlanabilir(67).

Aktif veya stabil hastalıkta alınan farmakolojik tedavilerin yanında özel kontrendikasyon olmadıkça fizik tedavi uygulamaları da önerilmektedir. Pasif fizik tedavi uygulamaları (masaj, ultrason vb.) yerine aktif fizik tedavi uygulamaları (denetimli su içi veya kara egzersizleri ) daha üstündür. Egzersizler içinde özellikle bel ve sırt egzersizleri öncelikli olarak önerilir(67).

İlerlemiş hastalıkta bazı durumlarda cerrahi yöntemlere başvurulabilmektedir. İlerlemiş kalça tutulumu olan hastalarda total kalça artroplastisi ile tedavi tavsiye edilmektedir. Spinal füzyonu veya ileri spinal osteoporozu olanlarda spinal manipülasyondan kaçınılmalıdır. Şiddetli kifozu olanlarda da elektif spinal osteotomi ek gereklilikler olmadan önerilmemektedir(67).

## 2.3 BALNEOLOJİ

Balneoloji, Latince kökenli olup banyo bilimi anlamına gelmektedir. Balneoloji; balneolojik kaynakları fiziksel, kimyasal, biyolojik, jeolojik, hidrolojik, ekolojik ve medikal yönden inceleyen bilim dalıdır. Başta tıp olmak üzere fizik, kimya, biyoloji, hidroloji, jeoloji ve klimatoloji gibi bilim dallarını da ilgilendiren konularıyla interdisipliner bir bilim alanıdır. Hidroloji su bilimi anlamında olup yer altı ve yer üstü suları inceler. Klimatoloji ise “iklim bilimi” anlamına gelmektedir. Tıbbi Hidroklimatoloji veya Tıbbi Balneoloji ve Klimatoloji'nin ilgi alanı; balneolojik terapötik ajanlar olarak adlandırılan doğal mineralli/termal sular, çamurlar(peloidler), balneolojik gazlar ve iklimsel faktörlerdir(9).

Balneolojik tedaviler; termal ve/veya mineralli suların, peloidlerin ve gazların; yöntem ve dozları belirlenmiş şekilde banyo, içme, paket, sarma, inhalasyon veya irrigasyon şeklinde düzenli aralıklarla termal tesislerde, sağlık kuruluşlarındaki balneolojik tedavi birimlerinde veya evde uygulanmasıdır. Bu uygulamalarda uygulama sıcaklığı, süresi, miktarı, uygulama sıklığı (frekansı) ve toplam kür süresi kişiye özel olarak belirlenir(9,73).

Kaplıca tedavisi, geleneksel olarak balneolojik kaynaklar ile, bu kaynakların doğal olarak bulunduğu yerlerde (kaplıca ve ılıçalarda), bazen iklimsel faktörler ile kombine yapılan tedavi olarak kısaca tanımlanabilir ve “kaplıca kürü” diye de anılır. Kaplıca tedavisinin temelini “balneolojik kaynaklar”, yani yöreye özgü doğal iyileştirici unsurlar (termal ve mineralli sular, çamurlar, gazlar) ve iklim koşulları oluşturur. Kaplıca kürünün özgünlüğünü, bu doğal tedavi edici etkenlerden balneo-klimatolojik yöntemlerle (balneolojik tedaviler ve klimatolojik tedaviler) yararlanma sağlar. Kaplıca tedavisi ya da küründe, uygulandığı kaplıcanın özelliğine ve uzmanlık alanına göre bu yöntemler genellikle bir veya birkaç non-farmakolojik terapötik yöntemle kombine edilebilir. Bunlardan masaj ve egzersiz en sık kullanılanlardır. Ancak, kaplıcalara özgü termal ve mineralli sular, peloidler ve gazlarla yapılan, banyo, içme ve inhalasyon uygulamaları diye tanımlanan balneolojik tedaviler kaplıca kürünün özgün yöntemlerini oluştururlar(9,74).

### 2.3.1 Balneolojik Kaynaklar

#### 2.3.1.1 Balneolojik Sular

Balneoterapötik uygulamalarda en sık kullanılan balneolojik kaynaklar balneolojik sulardır. Toprağın alt katmanlarında belirli bir sıcaklığa ulaşırlar ve bu gelişim sırasında

toprakta bulunan değişik mineral ve gazları çözüdürerek kendine özel kimyasal bileşime sahip olurlar. Yeryüzüne doğal olarak kendiliğinden çıkarlar veya sondaj uygulamalarıyla da çıkarılabilirler(75).

Balneolojik tedavi yöntemlerinde kullanılan doğal balneolojik kaynaklardan olan balneolojik sular, fiziksel ve kimyasal niteliklerine göre sınıflandırılmaktadırlar. Uluslararası genel kabul gören Tıbbi Hidroloji ve Klimatoloji Uluslararası Derneği (ISMH) sınıflandırmasına göre balneolojik sular:

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

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

**Termomineral Sular;** hem doğal sıcaklıkları 20°C'nin üzerinde olan hem de litrelerinde 1 g'ın üzerinde çözünmüş mineral içeren sular olarak sınıflandırılmaktadırlar(9,75).

Termomineral sularda büyük çoğunluğunda çözünmüş halde bulunan madde ve minerallerin başlıcaları katyon olarak sodyum (Na<sup>+</sup>), kalsiyum (Ca<sup>+2</sup>) ve magnezyum (Mg<sup>+2</sup>), anyon olarak klorür (Cl<sup>-</sup>), sülfat (SO<sub>4</sub><sup>-2</sup>) ve bikarbonat (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)'tır. Termomineral sular içerdikleri iyonlardan baskın olanlarına göre adlandırılıp sınıflandırılırlar. Yüzde 20 milivalin üzerindeki seviyelerde taşıdığı anyon ve katyonlar o suya ismini vermektedir. Örneğin, katyonlarına göre sodyumlu, kalsiyumlu veya magnezyumlu; anyonlarına göre ise, sülfatlı, bikarbonatlı veya klorürlü şeklinde adlandırılırlar. Doğal termomineral sular genellikle birkaç iyonu aynı anda içermektedirler. Örneğin, kalsiyumlu bir su aynı anda magnezyum veya sodyumlu olabilir veya sülfatlı bir su da aynı zamanda bikarbonatlı bir su karakterinde olabilir(75).

Bazı özel madde, mineral ve gazları belirli eşik değerlerin üzerinde içeren sular mevcut olup özel balneolojik sular olarak gruplandırılır. Banyo uygulamalarında kullanılabilen özel balneolojik sular ;

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

**Tuzlu sular;** 1 g/L (% 0,1) üzerinde, 1-2 g/L düzeylerinde tuz NaCl içeren,

**Karbondioksitli Sular;** 500 mg/L üzerinde, 1.000-2.000 mg/L düzeylerinde çözünmüş serbest CO<sub>2</sub> içeren,

**Kükürtlü Sular;** 1 mg/L üzerinde, 10-15 mg/L düzeylerinde -2 değerlikli kükürt (S<sub>2</sub><sup>-2</sup>) içeren,

**Radonlu Sular;** 666 bekerel/L (18 nanoküri/L) üzerinde, 1.500-3.000 bekerel/ L düzeylerinde radon ışını içeren sular olarak sınıflandırılmaktadırlar(9,75,76).

Bu tanımlanan suların dışında kalan iki farklı tip balneolojik doğal su bulunmaktadır:

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

**Akratopegal sular;** toplam mineralizasyonları 1 g/L'nin altında ve doğal sıcaklıkları 20°C'nin altında olan balneolojik sular olarak sınıflandırılmaktadır(9).

Bu fiziko-kimyasal sınıflandırma temelinde farklılaşan özellikli tüm suların banyo, içme ya da inhalasyon uygulamalarında kullanımlarının spesifik etkileri ve belli hastalıklarda etkinliklerinin bilimsel çalışmalarla kanıtlanmış olması gerekir. Dolayısıyla, sıcaklığı 20°C'nin, toplam mineral içeriği 1g/L'nin üzerinde olan, belirli bazı maddeleri eşik değerlerin üzerinde içeren ve terapötik etkisi farklı klinik araştırmalarla kanıtlanmış olan sulara balneolojide "balneolojik su" ya da "kaplıca suyu" adı verilir(9).

### 2.3.1.2 Peloidler

Kaplıca kürlerinin ve balneolojik tedavi yöntemlerinin özgün modalitelerinden biri olan peloterapide kullanılan balneolojik kaynaklardan olan peloidler/ şifalı çamurlar/ şifalı topraklar, jeolojik ve/ veya biyolojik olaylar sonucunda oluşan organik veya inorganik maddeler olarak tanımlanabilir. Doğada ince tanecikli halde bulunabilirler ya da bazı ön hazırlık işlemleriyle ufak-ince tanecikli hale getirilmektedirler. Doğal olarak su içerebilirler veya susuz olabilirler. Kullanım sırasında yeterli miktarda mineralli veya düz su ile karıştırılarak, uygun yoğunluğa ve kıvama getirilmektedirler. Çamur banyoları ve çamur paketleri şeklinde bazı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadırlar. Uygun metotlarla fizikokimyasal özellikleri tespit edilen peloidler daha sonra kontrol analizleri ile sürekli olarak denetlenmelidirler(9,77).

Peloidler doğada sulu veya katı halde bulunuşuna göre ikiye ayrılır(77);

**1. Eu-peloidler (Yumuşak kayaçlar):** Terapötik kullanım için çok sınırlı ön hazırlık işlemleri gerektiren, farklı oranlarda hem organik hem de inorganik madde bulundurabilen peloidlerdir.

**2. Para-peloidler (Sert kayaçlar):** Terapötik kullanım için mutlaka ön hazırlık gerektiren, çoğunlukla inorganik maddelerden oluşmuş peloidlerdir(77).

Peloidler, kaynak, nitelik ve bileşimlerine göre sınıflandırılmaktadırlar. Bu ayrıma göre dört grupta değerlendirilebilir(77);

**Turbalar:** En sık kullanılan ve terapötik etkinliği en çok araştırılan gruptur. Su bağlama kapasitesi; içerdiği yüksek miktarda hümitik asitler, boya maddeleri, lignin, selüloz, hemiselüloz ve rezorbe olabilen östrojen benzeri organik maddeler (fitoöstrojenler) sayesinde yüksektir. Asidik pH'a sahip peloidlerdir.

**Şifalı bataklar:** Organik madde içeriği bakımından çok farklılık gösteren, durgun sularda çöken ufak tanecikli çökeltilerdir. İki alt grubu vardır. Bitüminöz olanların organik bileşenleri daha fazladır. Mineralli bataklar ise termomineral suların yeryüzüne çıktıkları yani kaynadıkları yerlerde oluşan peloidlerdir.

**Deniz ve delta balçıkları:** Delta balçıkları; akarsu deltalarında çöken inorganik sedimentlerdir. Deniz balçıkları(marin) gel-git olayına bağlı deniz diplerinde çöken ve mineral içeriği açısından deniz suyu ile benzer özellik taşıyan çökeltilerdir. Eupeloidlerdendir.

**Şifalı topraklar:** Ton taşı, kireç taşı, vulkanit (fango, ton, volkanik tüf) bu grupta yer alır. Su topluluklarının dışında ufalanma ile oluşan ufak tanecikli sedimentler halinde veya katı halde bulunan kayaçlardır. İnorganik içeriği en yüksek olan peloidlerdir. Tedavide kullanımı peloidin termomineral su ile karıştırılarak, paket şeklinde uygulama (peloma) şeklindedir. Parapeloid grubundadır(77).

### 2.3.1.3 Gazlar

Yeraltından doğrudan gaz halinde veya termomineral su içerisinde çözülmüş olarak çıkan gazlardır. En yaygın olan karbondioksit gazı kaynaklarıdır. Kükürt gazı kaynakları; azot gazı kaynaklarında anaerob ortamda H<sub>2</sub>S formunda oluşur. Balneoterapi pratiğinde kullanımı

yaygın ve önemi olan bir diğer gaz kaynağı ise radyoaktif gaz kaynaklarıdır. Radyoaktif elementlerden en fazla radon içerirler ve bu nedenle radonlu kaynaklar olarak isimlendirilirler. Eski radyum maden tesislerinde ya da mağaralarda bulunurlar. Tedavi edici etki için havada bulunması gereken minimum Radon gazı miktarı 37 Bq/L veya 1 nCi/L radon ışınımıdır. Havadaki CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>S gazları içinse, böyle bir en az konsantrasyon eşik değeri öngörülmemiştir(9,75).

### 2.3.2 Balneolojik Tedavi Yöntemleri

Balneolojik tedaviler; termal ve/veya mineralli suların, peloidlerin ve gazların, uygulama yöntem ve dozları belirlenmiş, banyo, paket, içme ve inhalasyon uygulamaları şeklinde, düzenli aralıklarla tekrarlanarak kullanılmasıyla, belirli bir zaman aralığında gerçekleştirilen bir non-farmakolojik uyarı-uyum ve bir anlamda da kimyasal/biyolojik tedavi yöntemleridir(9).

Başlıca balneolojik tedavi yöntemleri şunlardır;

**Balneoterapi (Banyo kürleri):** Termomineral sular veya özel balneolojik sular ile yapılan vücut, lokal, ekstremiteler banyoları gibi farklı şekillerde uygulanan en yaygın ve sık kullanılan balneolojik tedavidir.

**İçme (Krenoterapi):** Mineralli suların belirli süre ve miktarlarda içilmesi ile uygulanan balneolojik tedavidir.

**İnhalasyon tedavisi (Aerosolterapi):** Termomineral su aerosollerinin solunması ile yapılan balneolojik tedavidir.

**Peloidoterapi (Çamur kürleri):** Peloidlerin banyo, paket, sarma, tampon, maske şeklinde uygulanmaları yöntemidir.

**Termal Hidroterapi (Yıkamalar, İrrigasyonlar, Lavajlar, Duşlar ve Dökmeler vb.):** Termomineral sularla yapılan lavaj ve irrigasyonlar, duşlar, dökmeler ve benzeri uygulamaları içerir.

**Hidroterapi (Akuaterapi):** Termomineral sular veya düz sularla yapılan hem su içi egzersizler hem de duşlar ve diğer fiziksel su uygulamalarını içeren tedavidir(9).

Modern Kaplıca Tıbbında özgün tedaviler balneolojik ve klimatolojik tedaviler ve bunların kombinasyonlarından oluşur. Bir kaplıca küründe balneolojik tedavilerden balneoterapi (termomineral su tedavi banyoları) ve peloidoterapi (tıbbi çamur tedavileri)'nin yeri vazgeçilmezdir. Klimaterapi ise bazı kaplıcalarda coğrafik bölgeye göre ön plana çıkar. Çağdaş kaplıca kürü, özellikle Avrupa ülkelerinde, balneoklimatolojik girişimler yanında diğer bazı tedavi yöntemlerinin de uygulanabildiği kompleks bir tedavi seçeneği durumundadır. Özellikle masaj ve egzersiz ilave edilen en yaygın iki yöntemdir. Fitoterapi ve aromaterapi uygulamaları da kaplıca kürüne eklenebilen yaygın kullanılan yöntemlerdir. Sağlık eğitimi, diyet ve günlük yaşantının düzenlenmesi, psikolojik destek gibi yöntemler de kaplıca kürüne entegre edilebilmektedir(9).

### 2.3.2.1 Balneoterapi (Banyo, İmmersiyon)

Termal, mineralli ya da termomineral suların termal havuzda tam banyo olarak pasif, jakuzi ile ya da su içi egzersizler ile uygulanması; sıra banyoları, balneolojik küvetler, yarım banyo ya da lokal ekstremitelere banyoları olarak yapılan uygulamalardır. Banyo suyu sıcaklıklarına göre sınıflandırılırlar(Tablo 2-14)(9).

<b>Tablo 2-14: Sıcaklıklarına göre balneoterapi suyu sınıflandırması</b>	
Soğuk (hipotermal)	34°C'nin altında, örneğin doğal deniz banyoları
Ilık (izotermal)	34-35°C sıcaklıkta
Sıcak (termal)	36-38°C ve 38-40°C sıcaklıklarda
Aşırı sıcak (hipertermal)	40-42°C sıcaklıkta

Uygulama süresi genellikle 20 dakika olup su sıcaklığına göre hipertermal banyolarda 10 dakikaya inilirken, izotermal banyolarda 25-30 dakikaya kadar uzatılabilir. Kaplıca küründe 2-3 hafta gibi bir süre içinde banyo uygulama sayısı 15-20 arasında tutulur. Peloid uygulamaları ile kombine edildiğinde banyo kürü sayısı 10-12 olabilir. En sık tam banyo (omuz hizasına kadar suya girme) şeklinde uygulanır. Hasta özellikle tam banyolarda ve termal havuzlarda; suya atlama, dalma gibi aşırı fiziksel aktiviteyi içermeyecek şekilde rahatça hareket edebilir olmalıdır. Ancak karbondioksitli su banyolarında kardiyovasküler sistem üzerine ek bir yükten kaçınmak amacıyla banyo sırasında hareketsiz kalınması önerilmelidir(9,78). Banyo uygulaması sonrasında hasta iyice kurulmalı ve uygun ısıtılmış bir odada en az banyo süresi

kadar bazen daha uzun süre dinlenmelidir. Dinlenme sonrasında masaj veya egzersize alınabilir veya sportif aktivitelere katılabilir(9).

Karbondioksit gaz banyosu, karbondioksitli sularla uygulanan özel bir banyo tekniğidir. Hasta özel kabinde oturtulur. Gaz seviyesi hastanın koltuk altı seviyesini aşmayacak şekilde, karbondioksit gazının sudan ayrıştırılması ile oluşturulan karbondioksit buharı ile uygulama ortamı oluşturulur. Banyo süresi 20-30 dakika, sıcaklığı ise genellikle 20°C'dir. Bu tekniğin avantajı su banyosundaki hidrostatik basınç etkisinin ortadan kaldırılmasıdır. Bu tür gaz banyoları, karbondioksitli su banyolarına geçişte başlangıç tedavisi olarak da tercih edilmektedir(9,78).

### **2.3.2.2 Peloidoterapi**

Peloidler, mineralli sulardan farklı olarak ısı kapasitelerinin yüksek, ısı iletimlerinin yavaş olması ve bu ısı iletiminin sadece konduksiyon yoluyla gerçekleşmesi sebebiyle daha yüksek sıcaklıklarda ve daha uzun sürelerde uygulanabilirler(78). Peloidler tam, yarım, ekstremitel banyoları veya çoğunlukla paketler şeklinde uygulanır. Banyo uygulamaları turba tipi peloidlerle sınırlı iken; bitüminöz veya mineralli bataklar, deniz ve delta balçıkları ve termomineralli sularla karıştırılmış şifalı topraklar paket şeklinde kullanıma daha elverişlidir(9).

Tam peloid banyosu 15-20 dakika süreyle 40-42°C sıcaklıkta uygulanır. Oturma banyosu ve ekstremitelere uygulanan parsiyel banyolarda sıcaklık 44-46°C'ye kadar çıkarılabilir. Paketler tüm vücut ya da vücudun belirli bölgelerine 2-3 cm kalınlıklarda uygulanırlar. Sıcaklıkları 42-52°C arasında olabilir. Uygulama süresi, genellikle 20 dakika kadardır. Uygulama sıklığı her gün veya iki-üç günde bir olabilir. Paket tarzı uygulama en sık uygulama yöntemidir. Bir kaplıca küründe tam banyo ve tam paket çamur uygulamaları genellikle 10 kez, yarım veya ekstremitel banyoları ve lokal paket uygulamaları ise ortalama 15 kez kadar yapılır. Çamur paket uygulamaları termomineral su banyoları ile kombine veya dönüşümlü olarak yapılabilirler.

Özel bir peloidoterapi yöntemi olan vajinal peloid uygulaması; kronik inflamasyonda ve ikincil sterilite tedavisinde uygun oranda su ile karıştırılmış sterilize edilmiş peloid ile tampon uygulaması şeklinde gerçekleştirilir. 42-52°C sıcaklıklarda, 15-30 dk arası sürelerde uygulanır. Ardından 5-10 litre mineralli veya düz su kullanılarak vajinal lavaj yapılır. Bir kürde her gün olacak şekilde 20 uygulama yapılabilir.

Diğer bir özel peloidoterapi yöntemi ise el ile peloid yoğurma egzersizidir. El tutulumlu dejeneratif veya inflamatuvar artritlerde, post-travmatik sorunlarda kullanılır. Yüz ve vücut peloid maskeleri de son yıllarda yaygın olarak uygulanmaktadır. 20-25°C sıcaklıkta 1 mm'den daha az kalınlıkta olacak şekilde uygulanan peloid 30 dakika bekletilir. Peloid uygulaması sonrası 37-38°C sıcaklıkta tercihen mineralli veya düz su ile vücut çamurdan arındırılmalı ve hasta kurulanma sonrası yarım ila bir saat dinlenmelidir. Peloid uygulaması doku ve kasları daha yumuşak ve esnek hale getirir. Sonrasında hastalar yürüyüş, masaj veya egzersiz programına alınabilir.

### 2.3.2.3 İçme Kürleri (Krenoterapi - Hidropinoterapi)

Doğal mineralli suların belirli bir sürede, gün boyu bölünmüş dozlarda içilmesi ile yapılır. Balneoterapide termomineral sularla yapılan banyolardan sonra en fazla kullanılan yöntemdir. Bu yöntemde, suyun mineral içeriğine göre endikasyona karar verilir. Başlıca sülfatlı, bikarbonatlı, kalsiyumlu, magnezyumlu ve tuzlu sular kullanılmaktadır(9).

İçilecek su miktarı hesaplanırken hastanın kaplıca tedavisi sırasında etkisine maruz kaldığı tüm minerallerin toplam etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. İçme küründe günlük içilecek su gün boyu bölünmüş dozlarda yarım saatten az olmayan aralıklarla alınır. Suyun sıcaklığı genellikle 25°C'dir. Miktar genel olarak demirli sular gibi aktif mineral içeren sular dışında 600-1200 ml/gün düzeyindedir. Kür süresi bir haftadan 6 haftaya kadar değişebilir(9).

Günümüzde içme kürleri, günlük mineral ihtiyacın karşılanması, metabolik süreçlerin desteklenmesi, böbrek ve GİS fonksiyonlarının fizyolojik ve terapötik olarak etkilenmesi amacıyla, kaplıca tesisleri dışında, şişelenmiş termomineral suların uygun dozlarda içilmesiyle de uygulanabilmektedir(9).

Doğal mineralli sular içerdikleri mineraller, gazlar ve maddelerin konsantrasyonlarına bağlı spesifik etkiler oluştururlar. Bileşenlerinin etkili konsantrasyonları ve günlük mineral gereksinimini karşılama dozları temelinde mineralli sular aşağıdaki şekilde sınıflandırılırlar:

- **Sülfatlı sular;** 800-1200 mg/L veya 3 g/L düzeylerinde sülfat içerenler
- **Bikarbonatlı sular;** 1300 mg/L düzeylerinde HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> içerenler
- **Kalsiyumlu sular;** 300-500 mg/L düzeylerinde Ca<sup>+2</sup> içerenler ya da uygun miktarlarda içilerek günlük 0,5-1 g kalsiyum alınımı sağlayanlar
- **Magnezyumlu sular;** 100-150 mg/L düzeylerinde Mg<sup>+2</sup> içerenler ya da uygun

miktarlarda içilerek günlük 150-300 g magnezyum alınımı sağlayanlar

- **Karbondiyoksitli sular;** 1-2,5 g/L düzeylerinde serbest, çözülmüş CO<sub>2</sub> gazı içerenler
- **Tuzlu sular;** 1-2 g/L düzeylerinde NaCl içeren, hipo, izo ya da hafif hipertonic olanlar
- **Florürlü sular;** 1 mg/L üzerinde veya 20 mg/L düzeylerinde F<sup>-</sup> içerenler ya da uygun miktarlarda içilerek günlük 1,5-4 mg flor alınımı sağlayanlar
- **İyotlu sular;** 1 mg/L üzerinde I<sup>-</sup> içerenler ya da uygun miktarlarda içilerek günlük 0,05-0,2 mg ve 0,1-0,5 mg iyot alınımı sağlayanlar
- **Demirli sular:** 10-20 mg/L düzeylerinde Fe<sup>+2</sup> içerenler ya da uygun oranlarda içilerek günlük 10-15 mg demir alınımı sağlayanlar
- **Silisyumlu sular:** 10-20 mg/L düzeylerinde Si<sup>+4</sup> ya da 25-50mg/L düzeylerinde H<sub>2</sub>SiO<sub>3</sub> içerenler ya da uygun oranlarda içilerek günlük 20-50 mg silisyum alınımı sağlayanlar(9).

#### 2.3.2.4 İnhalasyon Tedavisi

Çapları 0,001-100 µm olan parçacıkları içeren gaz oluşumlar aerosol olarak adlandırılır. Mineralli su aerosollerinin solunması şeklinde uygulanan balneolojik tedavi biçimi inhalasyondur. Amaç inhale edilen mineralli su parçacıklarının solunum sisteminin istenilen bölgesine ulaşması, burada depozisyona uğrayıp doğrudan etkili olmasıdır. Depozisyon, parçacıkların taşıyıcı gazdan ayrılarak ortama bırakılmalarını ifade eder(9).

Parçacıkların depozisyonu; sıvının osmotik basıncı, parçacıkların elektrik yükü ve bronş ağacının durumundan etkilenmektedir. Hipertonik sular da osmotik basınç arttıkça parçacıklar mukozaya ve submukozadan su çekerek mukosilyer klirensi artırır. Hipotonik sular silyer aktiviteyi, negatif yüklü parçacıkları ise silyer frekansı artırır. Yüksek pH, bronş sekresyonlarının viskozitesini azaltırken, düşük pH viskoziteyi artırır(9).

Mineralli sularla yapılan inhalasyonlarda suların kimyasal bileşimleri, osmotik basınç ve pH'larından bağımsız olarak, özellikle silyer fonksiyon üzerine etkilidir. Sodyum klorürlü ve kalsiyum klorürlü suların hiperemi yapıcı, sekresyon artırıcı ve ekspektoran özellikleri vardır. Bikarbonatlı sular, kuvvetli sekretolitik ve ekspektoran etkilidir. Karbondiyoksit ve kükürlü sular hiperemi yaratırlar. Kalsiyumlu sular; ödem giderici, fagositozu azaltıcı etkili ve antialerjiktirler. Magnezyumlu sular ise spazmolitik etkilidir(9).

İnhalasyon uygulamaları 28-31°C sıcaklıklarda, 5-15 dakikalık sürelerde özel inhalatörler kullanılarak yapılır. Bazı kaplıcalarda grup inhalasyonları için kullanılan inhalatoryumlar mevcuttur. İnhalatoryumlarda sıcaklık 22-25°C arasında tutulur. Radon inhalasyonları ise genellikle radon mağaralarında radonlu sulardan havaya geçen radonun solunması şeklinde yapılmaktadır(9).

İnhalasyonun alt solunum yollarında da etkili olması için ağızdan soluk alınmalıdır. Maksimal intrabronsiyal depozisyon için yavaş ve derin inhalasyon yapılmalı, nefes 10 sn tutulup hızlı ekspiryumla tamamlanmalıdır. Uygulama sırasında dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır;

- Daralmış olan solunum yolunda kurumuş sekresyonun şişmesiyle lümende tam kapanma olabilir, ani dispne gelişebilir.
- İzotonik olmayan inhalatlar bronş spazmına neden olabilir.
- Hijyenik koşullar sağlanmazsa bakteriyel bulaş meydana gelebilir(9).

#### **2.3.2.5 Yıkamalar, İrrigasyonlar, Lavajlar, Duşlar ve Dökmeler**

İrrigasyonlar ya da lavajlar termal ve mineralli suların mukozal boşlukların üzerinde etkilerini amaçlayan özel geliştirilmiş aygıtlarla yapılan yıkama uygulamalarıdır. Ağız ve bazı diş eti hastalıklarında ve KBB sorunlarında oral ve nazal duşlar kullanılır. Oral duşlarda özellikle kükürtlü sular ile uygulamaya 35°C'lik bir sıcaklıkta başlanır, yavaş yavaş 40°C'ye kadar çıkarılır. 1 ila 3 atm basınçta, günlük veya gün aşırı olarak, 10-30 dakika sürelerle yapılırlar. Nazal ve farengeal irrigasyonlar ise genellikle inhalasyon tedavilerinden önce mukus salgılarının temizlenmesi, eksudaların giderilmesi amacıyla yapılırlar. Tuzlu sular veya tuzlular ve hipertonic sular 35-37°C sıcaklıkta, 10-20 dakika süreyle kullanılır. Kolon irrigasyonu diğer bir özel yöntemdir. Konstipasyona yönelik olarak ortaya atılmıştır. Haftada bir, iki ve hatta üç kez olmak üzere 20-30 dakikalık sürelerde, 38-42°C'lik sıcaklıklarda, 15-30 litre izotonik mineralli su kullanılarak uygulanması önerilmekle birlikte perforasyon riskinin unutulmaması gerekmektedir(9).

#### **2.3.3 Balneolojik Tedavilerin Etki Mekanizması**

Bir kaplıca küründe etkinlikte balneolojik tedavilerin çeşidi, destek ve/veya ek yöntemler, ortam değişimi, iklimsel faktörler, günlük yaşantının düzenlenmesi, dinlenme ve eğlenme imkânı, psikolojik ve sosyal etkenler, olumsuz çevresel etkenlerin bulunmaması rol

oynaması olası etkenlerdendir. Bunların kompleks etkilerinin kaplıca tedavisinin etkinliğine katkıları da söz konusudur. Bir kaplıca küründe uygulanan tedavi kombinasyonları ve paketlerinin de farklı etkileri olduğu gösterilmiştir. En sık kullanılan tedaviler balneoterapi (banyo) ve peloidoterapi (çamur) uygulamalarıdır. Bu uygulamaların özellikle antialjik, antiinflamatuvar, anti-spastik ve antioksidatif etkileri yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır(9).

### **2.3.3.1 Termomineral Tam Banyoların Etki Mekanizması**

Termomineral su banyolarının etkileri özel (ve kısa süreli) ve genel (ve uzun süreli) etki olmak üzere iki grupta incelenebilir. (79).

#### **2.3.3.1.1 Özel Etkiler**

Özel etkiler mekanik, termik ve kimyasal yollarla kısa sürede ortaya çıkar(79).

##### **2.3.3.1.1.1 Mekanik Etkiler**

Suyun fiziksel varlığının; su içindeki insan üzerinde kaldırma kuvveti, hidrostatik basınç ve viskozite gibi etkileri immersiyonun etkileri olarak adlandırılır.

**Kaldırma Kuvveti:** İnsan vücudunun ortalama özgül ağırlığı (1,04 g/cm<sup>3</sup>) sudan (1g/cm<sup>3</sup>) daha azdır. Bu sayede umblikus hizasına kadar immersiyonda, kişi ağırlığının %50'sini, ksifoid hizasına kadar %70-75' ini, C7 hizasına kadar ise %90'ını kaybederek yüzer. Bu oranların avantajıyla su içinde egzersiz yapmak kolaylaşır. Yerçekimi etkisinin azalması, tüm vücut yüzeyinde suyun oluşturduğu dokunma uyarısı ile kaslarda gevşeme, yumuşak dokuların esnekliğinde artış ve ağrılarda azalma olur. Kan dolaşımı periferik dokulardan kalbe doğru yönelir, periferik ödemler çözülür. Kondisyonu, kas gücünü, eklem hareket açıklığını artırır. Koordinasyon, denge ve postür düzeltme egzersizlerinde önemli yer tutar. Düzenli yapılan egzersizlere alternatif veya destek olarak kalori tüketimine de katkı sağlar(79,80).

**Hidrostatik Basınç:** İmmersiyon sırasında suyun vücut yüzeyine yaptığı basınçtır. Hidrostatik basınç suyun derinlerinde en fazla olup yüzeye yaklaştıkça azalır. Alt seviyelerdeki daha yüksek basınç sebebiyle dolaşımdaki kan vücudun üst kısımlarına doğru yönlendirilir. Ödemli bir bölge ile çalışılıyorken, su seviyesi değiştirilerek; hidrostatik basınç etkisinden faydalanılır. Baş dışarda su immersiyonunda, hidrostatik basıncın etkisiyle, toraks çevresinde yaklaşık 3,5 cm azalma olur. Bunun sonucunda vital kapasite, total akciğer kapasitesi, maksimum solunum kapasitesi ve inspiratuvar rezerv volümde azalmalar görülür. Böylece

inspirasyon zorlaşır, ekspirasyon kolaylaşır. İmmersiyona bağlı olarak periferik sistemdeki sıvının santral dolaşıma katılıp venöz dönüşü artırması ile kalp atım hacmi ve kalp dakika hacminde %30-50 düzeyine varan artışlar sağlanır. Atım hacmindeki bu artış termal banyolarda, termonötral banyolardakine göre daha fazladır. İleri evre kalp yetmezliği, akciğer problemi olan hastalarda oluşabilecek risklere karşı dikkatli olunmalıdır. Karın içi basınç artışı yoluyla reflüye sebep olabileceği için mide dolu iken tam banyo uygulamaları yapılması önerilmez(79,80).

**Viskozite:** Su içinde yapılan harekete karşı suyun gösterdiği direnci ifade eder. Su içi egzersizlerde, suyun hareket esnasında asistif (yardımcı) ve rezistif (direnç) amaçlı kullanılmasını sağlar. Türbülans özelliği ise su hareketli hale getirilerek masaj aracı olarak kullanılmasına ya da su içi egzersizlerde ekstremitelerde hareket açığa çıkartılmasına olanak sağlar. Harekete karşı olan sürüklenme ve direnç suda havaya oranla 14 kat daha fazladır. Hareketin hızlanmasıyla direnç de artar(79,80).

#### **2.3.3.1.1.2 Termik Etkiler**

Banyolarda çeşitli sıcaklıklarda termomineral sular kullanılabilir. Termoindiferent (termonötral) adı verilen, sıcaklıkları 34-35°C olan banyolarda, sıcak veya soğuk olarak algılanmaz, vücudun ısı dengesini etkilemez. Yüzme ve egzersiz uygulamaları vücutta ısı üretimine neden olup termonötral koşulları bozabilir. Bu nedenle egzersiz ve yüzme için sıcaklık daha düşük olmalıdır. Tedavilerde ise genellikle 38-42°C sular kullanılır. Suyun ısı iletimi havaya göre 32 kat daha fazladır. İnsan suya dalma süresince hiçbir yolla ısı kaybedemez. Su içinde insan vücudu sıcaklığı çok hızlı bir biçimde yükselir. Ortalama bir insan vücut sıcaklığı 40°C suda 15-25 dakika, 42°C suda yaklaşık 10 dakika sonra 39°C'ye ulaşır. Termal banyolarda kardiovasküler, endokrin ve diğer sistemler üzerine etkileri 38°C'den sonra başlar. Nabız dakika sayısı ve dakika atım hacmi artar. Periferik vazodilatasyon sonucu kas, eklem ve deri kan akımı artar, doku oksijenasyonu artar. Kaslarda gevşeme olur. Eklem hareket açıklığı artar. Vücut sıcaklığı artışı büyüme hormonu, kortizol salgılatan hormon (ACTH),  $\beta$ -endorfin, glukagon gibi hormonlarda artışa, tiroid hormonlarında azalmaya neden olur. Oksidan stres yaratarak antioksidan sistemlerin uyarılmasını sağlar. Organizma sıcağa karşı, ısı şok proteinlerinin sentezini artırarak cevap verir. Oluşan proteinler çevresel stres sırasında ortaya çıkan hücre hasarının onarımında rol oynarlar. Hücrelerin ısı şok proteini üretmeye yetecek

hafif bir strese maruz bırakılmasından sonra strese daha dirençli hale geldiği gösterilmiştir. Bu olaya “stres toleransı” veya “termotolerans” adı verilmektedir. İnsan vücudunda, 37-39°C sıcaklıklardaki sular parasempatik, 42°C ve üzerindeki sıcaklıklardaki sular ise sempatik etkiler oluşturur. Termik etkinin vücut sıcaklık artışı sebebiyle gebelikte, periferik damar hastalıkları, duyu kayıpları olanlarda, kalpte ritim bozuklukları olanlarda, çok yaşlı veya çocuk hastalarda ve çok yüksek veya çok düşük kan basıncı olan bireylerde sakıncalı olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır(79).

### 2.3.3.1.1.3 Kimyasal Etkiler

Suyun sıcaklığı, kimyasal içeriği, banyo uygulama süresi gibi faktörlere bağlı olarak deriden, saatte ortalama 40-80 ml su ve su içerisinde bulunan bazı mineral ve gazlar emilir. Deriden ciddi miktarda emildiği bilinen maddeler başlıca CO<sub>2</sub>, Rn ve H<sub>2</sub>S ‘dir. Termomineral su banyolarının deri üzerinde spesifik, kimyasal etkileri şu yol ve mekanizmalar üzerinden gerçekleşir(73,79,80):

- **Perkütan Absorbsiyon (penetrasyon):** Termomineral su içinde çözülmüş minerallerin ve suyun deri yoluyla dolaşıma alınmasıdır.
- **Adsorbsiyon ve Depolanma:** Termomineral suların ve içindeki maddelerin deride depolanmasıdır.
- **Elüsyon:** Bazı maddelerin, deriden banyo ortamına geçmesidir(73,79,80).

Deri, koruyuculuğu yanında metabolizması ve immün sistemde oynadığı rol ile çok aktif çalışan bir organdır. Termomineral banyolar sırasında deriden emilen moleküller derinin immün sistemi ve metabolizmasında etkiler oluşturur(73,79,80).

### 2.3.3.1.2 Genel Etkiler

Banyoların birkaç hafta süreyle uygulanması sonucunda da genel veya uzun süreli etki olarak adlandırılan adaptif etki meydana gelir(79). Kaplıca kürü sonunda 6-12 ay devam eden, hastalık belirtilerinde düzelme ve genel iyilik hali ortaya çıkar. Bu durum, belli aralıklarla tekrarlayan uyarılarla vücutta genel adaptasyon reaksiyonunun uyarılması temeline dayanır. Bu süreç genellikle 3-4 hafta alır. Adaptasyon süreci sırasında tedavinin 7-10. günleri arasında ortaya çıkan, mevcut şikâyetlerde artma, halsizlik, bitkinlik gibi semptomlarla karakterize tabloya “kür krizi” veya “termal kriz” adı verilmekte ve bu durum uyumda zorlanma ile

açıklanmaktadır. Genellikle tedavi gerektirmemesine, kendiliğinden düzelmesine karşın şiddetli olduğunda tedaviye bir süre ara verilmesini veya nadiren kesilmesini gerektirebilir(79).

### 2.3.3.2 Peloidoterapinin Etki Mekanizması

Peloid uygulamalarının yarattığı fizyolojik ve tedavi edici etkiler termomineral su banyolarıyla benzer şekildedir(77).

#### 2.3.3.2.1 Mekanik Etkiler

- **Kaldırma Kuvveti:** Turba banyoların özgül ağırlığı mineral su banyolarına benzerdir. 2'ye kadar çıkabilen özgül ağırlığı ile balçık banyolarında ise kaldırma gücü daha yüksektir. Yüksek kaldırma gücü sonucu oluşan ağırlıksızlık sayesinde kas spazmının çözülmesi ve ağrının azalması sağlanır.
- **Hidrostatik Basınç:** Peloid banyolarında toraks duvarında meydana gelen kompresyonla inspirasyon zorlaşır, ekspirasyon kolaylaşır. Venöz sistemde de kan periferik venlerden santrale doğru yönelir. Sağ ventrikül basıncı artışı sonucu elektrolit ve volüm regülasyonu ile giden banyo diürezi oluşur.
- **Viskozite:** Peloid banyolarındaki viskozite yüksekliği nedeniyle kişinin banyo ortamındaki hareketine karşı direnç oluşturur. Aktif rezistif hareketlerin endike olduğu bazı durumlarda bu yüksek sürtünme tedavide kullanılabilir. Peloid kullanıma hazırlanırken su miktarı artırılıp azaltılarak viskozite direnci ayarlanabilir(77).

#### 2.3.3.2.2 Termik Etkiler

Peloidlerin ısı tutma kapasitesi yüksek, ısıyı iletme özellikleri düşüktür. Isı transferi yalnızca kondüksiyon yoluyla olur. Bu sayede ısı kaybı daha yavaş gerçekleşir. Suya göre daha geniş ısı toleransı sağlar. Örnek olarak 40-42°C'lik peloid banyosu 37°C'lik su banyosundan daha sıcak hissedilmez. Bu yüzden peloidler termal sulara göre daha yüksek sıcaklıklarda uygulanabilir. Sıcak uyarının termomineral banyolarda olduğu gibi, kas spazmını azalttığı, sinir sonlanmalarındaki ağrı eşiğini yükselttiği, tendon, fasya ve eklem kapsülü gibi kollajenden zengin dokuların uzama kabiliyetini artırarak eklem hareket açıklığını arttırdığı ve bir seri nöroendokrin reaksiyonu provoke ettiği bilinmektedir(77).

### **2.3.3.2.3 Kimyasal Etkiler**

Peloidin içerdiği organik (bitümün, pektin, sellüloz, lignin, humin, sülfoglikolipidler, humik- fulvik ve ulmik asitler) ve inorganik (kükürt, sodyum ve magnezyum klorür, sülfat, iyot, brom, çinko ve selenyum) maddelerin organizma üzerindeki yaratacağı etki önemlidir. Özellikle organik madde miktarı fazla olan peloidlerde bu etki ön plana çıkar. Geniş bir alt gruba sahip olan peloidlerin ısı ve su tutma kapasitesi organik madde miktarı ile artar, inorganik madde miktarı ile azalır(77).

Sfingoglikolipidler ve hümitik asitlerin düz kaslarda spazm çözülmesi, vazodilatasyon, kan akımında artış, araşidonik asidin prostaglandinlere yıkımının durdurulması, granülosit aktivasyonu, hücre membranında kalsiyum geçişinde artma, antioksidan etki, antiviral ve antiinflamatuvar etkileri olduğu gösterilmiştir. Hümitik asidin ultraviyole ışık absorpsiyonuna ve ağır metallere bağılı inflamasyon oluşumuna karşı koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir. Peloidlerin içerdiği hümitat, salisilik asit deriveleri, fitosteroidler ve hümitin gibi maddelerin derinin Langerhans hücreleri vasıtası ile immunomodülatör etkileri olduğu gösterilmiştir(77,81).

### **2.3.3.2.4 Adaptif Etkiler**

Peloid banyoları, balneoterapik uygulama yöntemleri arasında nonspesifik reaktif genel etkilerin en güçlü ortaya çıktığı tedavi yöntemidir. Vücut direncinin artması, koordinasyon gibi adaptif süreçlerden oluşan bütünsel etki balneoterapinin genel etkileridir. Stimulasyon ve reaksiyon esasına dayanan bu etki otonom sinir sisteminin aracılığı etkilenmesi, bu sayede direnç ve dayanıklılığın artması ve kür sonrası uzun dönemde daha iyi sağılık durumuna ulaşılmasını ifade eder.

## **2.3.4 Balneolojik Tedavi Endikasyonları ve Kontrendikasyonları**

### **2.3.4.1 Balneolojik Tedavilerin Sistemlere Göre Endikasyon ve Kontrendikasyonları**

Balneolojik tedavilerin, tedavi edici olarak kullanımları geniş bir alanı kapsar. Bu tedaviler ilaç dışı bir yöntem olarak küratif, semptomatik, palyatif, destekleyici ve tamamlayıcı anlamda terapötik ve rehabilitatif etkileri için kullanılırlar. (73).

Balneolojik tedavilerin sistemlere göre endikasyon ve kontrendikasyonları tablo 2-15’te gösterilmiştir(9).

<b>Tablo 2-15: Sistemlere Göre Endikasyon ve Kontrendikasyonlar</b>	
<b>Lokomotor Sistem Hastalıkları</b>	
Endikasyonlar	Kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dejeneratif eklem hastalıkları, Osteoartritler</li> <li>• Yumuşak doku romatizmaları, Fibromiyalji Sendromu, Tendinitler (Örn. omuz ve dirsek)</li> <li>• Bazı inflamatuvar romatizmal hastalıklar (AS, RA, Psöriyatik Artrit gibi)</li> <li>• Kronik bel ve boyun ağrıları</li> <li>• Travma ve ameliyat sonrası dönemler, eklemlerde kontraktür ve sekeller</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ağır ve aktif eklem tutulumu ve hasarı</li> <li>• Artrit alevlenmesi ve sinoviyal effüzyon</li> <li>• Paget hastalığı</li> <li>• Kemik metastazı olan kanser olguları</li> <li>• Venöz ekstremitte ülserleri</li> <li>• Kalp krizi ve inme sonrası ilk altı ay</li> </ul>
<b>Cilt Hastalıkları</b>	
Endikasyonlar	Kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psöriasis (P. Vulgaris, Parapsöriyazis)</li> <li>• Akne (A. Vulgaris, A. Conglobata-Eritematöz ile Akne Rosacea ve akne izleri)</li> <li>• Egzema</li> <li>• Nörodermit</li> <li>• Kronik ürtiker</li> <li>• Ciddi yanıklar ve skarları</li> <li>• Pruritis</li> <li>• Liken planus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akut açık cilt enfeksiyonları</li> <li>• Bası yaraları</li> </ul>
<b>Kalp ve Dolaşım Sistemi Hastalıkları</b>	
Endikasyonlar	Kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esansiyel hipertansiyon</li> <li>• Varisler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kalp ritim bozuklukları</li> <li>• Stabil olmayan angina veya</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Periferik arter hastalıkları</li> <li>• Fonksiyonel dolaşım bozukluğu</li> <li>• Esansiyel (özellikle ortostatik) hipotansiyon</li> <li>• Kompanse kalp yetmezliği</li> </ul>	<p>spontan angina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miyokard Enfarktüsü (son altı ay içinde)</li> <li>• İnme veya yeni koroner olay</li> <li>• Enfeksiyöz arterit</li> <li>• Vasküler operasyon (son altı ay içinde)</li> <li>• Yaygın kangren</li> <li>• Aşırı sigara bağımlılığı</li> </ul>
<b>Solunum Sistemi Hastalıkları</b>	
<b>Endikasyonlar</b>	<b>Kontrendikasyonlar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronşial astım</li> <li>• Alerjik üst solunum yolları hastalıkları</li> <li>• Kronik bronşit</li> <li>• Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı</li> <li>• Amfizem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kanser olguları</li> <li>• Respiratuvar yetmezlik</li> <li>• Akut durumlar (çocuklarda bulaşıcı hastalıklar, akut primer enfeksiyon)</li> <li>• Gastro-özefajial reflü hastalığı (kronik farenjitlerde)</li> </ul>
<b>Mide-Bağırsak-Metabolizma Hastalıkları</b>	
<b>Endikasyonlar</b>	<b>Kontrendikasyonlar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperasidite</li> <li>• Hipoasidite</li> <li>• Diabetes Mellitus</li> <li>• Obesite</li> <li>• Gut</li> <li>• Karaciğer-safra kesesi fonksiyonel yetmezlikleri</li> <li>• Hepatit sekelleri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tüm akut sindirim hastalıkları</li> <li>• Peptik ülser</li> <li>• Sindirim sisteminde neoplazm ve kanser</li> <li>• Siroz</li> <li>• Progresif aktif hepatit</li> <li>• Ülseratif kolit ve akut dönemde Crohn hastalığı</li> </ul>

Böbrek ve İdrar Yolları Hastalıkları	
Endikasyonlar	Kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kronik piyelonefrit</li> <li>• Kronik sistit</li> <li>• Kronik prostatit</li> <li>• Ürolitiazis</li> <li>• Fonksiyonel yetmezlik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Böbrek yetmezliği</li> <li>• Büyük veya obstrüktif üriner taşlar</li> <li>• Dizüri veya prostat hipertrofisi</li> <li>• Üriner tüberküloz</li> <li>• Hidronefroz</li> </ul>
Jinekolojik Hastalıklar	
Endikasyonlar	Kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genital organların kronik inflamasyonları (Örn. Pelvik İnflamatuvar Hastalık)</li> <li>• Vejetatif over yetmezliği</li> <li>• Fonksiyonel sterilite</li> <li>• Ameliyatlardan sonrası adhezyon profilaksisi</li> <li>• Dismenore</li> <li>• Fluor vaginalis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akut enfeksiyöz durumlar</li> <li>• Genital tüberküloz</li> <li>• Genital mikosiz</li> <li>• Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar</li> <li>• Yeni geçirilmiş operasyonlar</li> </ul>
Nörolojik Hastalıklar	
Endikasyonlar	Kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Merkezi ve periferik kronik inflamatuvar hastalıklar</li> <li>• Parkinson Hastalığı</li> <li>• Alzheimer Hastalığı</li> <li>• Omurga hastalıkları</li> <li>• Travmatik lezyonlar</li> <li>• Spastik paraliziler</li> <li>• Nöro ve miyopatiler</li> <li>• Vasküler nörolojik hastalıklar</li> <li>• İnme rehabilitasyonu</li> <li>• Nöro-vejetatif distoni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gelişme aşamasında nörolojik hastalıklar</li> <li>• İnkontinans veya sfinkter bozuklukları</li> <li>• Diyabetik Polinöropati</li> <li>• Cilt patolojileri; bası yaraları ve sıcağa aşırı duyarlılık</li> </ul>

#### 2.3.4.2 Kaplıca Tedavisi ve Balneolojik Tedavilerde Genel Kontrendikasyonlar

Balneolojik tedavi yöntemlerinin çeşitliliği ve hastaların değişen klinik durumları göz önüne alındığında kontrendikasyon kararı hastadan hastaya ve balneolojik tedavi yöntemine göre değişiklik gösterebilmektedir. Hangi durumlarda bu tedavilerin uygulanmaması gerektiği, hangi durumlarda uygulanırsa zararlı olabileceğinin bilinmesi temel tıbbi bir gerekliliktir. Uzman bir doktorun özel bir termal tesise belli koşullarda yönlendirmesi söz konusu değilse, aşağıdaki durumlarda;

- Hastalıkların akut (alevlenme) dönemlerinde,
- Ateşli, enfeksiyöz hastalıklarda,
- Dekompanse organ yetersizliklerinde (örneğin kalp, böbrek, akciğer, karaciğer gibi organların yetersizliklerinde),
- Aktif tümör ve kanser varlığında,
- Herhangi bir iç organın enfeksiyöz hastalıklarında (örneğin sarılık, plörezi, nefrit, hepatit vb)
- Aktif ülser olgularında,
- Kanama ile seyreden hastalıklarda,
- Akut durumlarda (emboli ve tromboemboli, miyokard enfarktüsü, inme, serebrovasküler olay vb) ,
- Gebeliğin ilk üç ayı ve menstrüasyon dönemlerinde kaplıca tedavisi kesinlikle uygulanmamalıdır(9).

## 2.4 SİTOKİNLER

### 2.4.1 İnterlökin-6 (IL-6)

İnterlökin-6 ilk olarak B hücresi uyarıcı faktör olarak tanımlanan proinflamatuvar bir sitokindir. Yaklaşık 26 kDa'luk bir sitokin olup, T hücreleri, monositler / makrofajlar, endotelyal hücreler, fibroblastlar ve hepatositler dâhil olmak üzere aktive edilmiş bağışıklık hücreleri ve stromal hücreler tarafından üretilir(82).

Hücrelerin IL-6 tarafından uyarılması, IL-6'nın IL-6 reseptörüne (IL-6R) bağlanmasıyla başlar. IL-6 ve IL-6R kompleksi daha sonra hücrel sinyalleme başlatan ikinci bir reseptör proteini olan glikoprotein 130 (gp130) ile birleşir. IL-6, IL-6R'ye afinite sergilediğinden yalnızca IL-6R ve gp130'u birlikte barındıran hücreler doğrudan IL-6'ya yanıt verebilir. Gp130 vücudun tüm hücrelerinde eksprese edilse de, IL-6R hepatositler, bazı epitel hücreleri ve bazı lökositler dâhil olmak üzere yalnızca birkaç hücre tipinde bulunur. Doğal olarak oluşan bir çözünür IL-6R (sIL-6R) formu daha mevcuttur. IL-6R bulundurmayan ve bu nedenle doğrudan IL-6'ya yanıt vermeyen hücreler, IL-6 ve sIL-6R kompleksi tarafından uyarılabilir. IL-6 trans-sinyalizasyonu olarak adlandırılan bu süreç, IL-6 hedef hücrelerinin spektrumunu önemli ölçüde genişletir. IL-6 trans-sinyalizasyon yoluyla esas olarak proinflamatuvar etkili olduğu, buna karşılık klasik sinyalizasyon yoluyla rejeneratif ve enfeksiyonlara karşı koruyucu etkilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir(82).

Yapılan bazı çalışmalarda ankilozan spondilitli hastaların serum interlökin 6 (IL-6) düzeyleri yüksek bulunmuş ve hastalık aktivitesiyle ilişkilendirilmiştir(4,5).

### 2.4.2 Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta 1 (TGF- $\beta$ 1)

TGF- $\beta$  yapısal olarak ilişkili 30'dan fazla proteinden oluşan TGF- $\beta$  üst ailesinin bir üyesidir(83). TGF- $\beta$  memelilerde üç izoformda (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 ve TGF- $\beta$ 3) bulunan bir sitokindir. Üç TGF'nin tümü, 75 kDa'luk kütleyle sahip homodimerik pro-proteinler (proTGF $\beta$ ) olarak sentezlenir(84). Dönüştürücü büyüme faktörü  $\beta$  yara iyileşmesinde, anjiyogenezde, immünoregülasyonda ve kanser biyolojisinde önemli rol oynamaktadır. İmmün sistem hücreleri, güçlü antiinflamatuvar özellikli ve immün cevabın ana düzenleyicisi olan TGF- $\beta$ 1 izoformunu üretir. Tüm hücrelerin TGF- $\beta$ 'lar için reseptörleri vardır ve izoformlardan en az biri tüm dokularda üretilir. TGF- $\beta$ 1 aynı zamanda plazmada da bulunur ve hücre dışı matriks (ECM) proteinlerine bağlanır. Özellikle trombositler ve kemikler büyük miktarlarda TGF- $\beta$ 1 içerir.

Diğer sitokinlerin aksine, etki göstermesi için çeşitli mekanizmalarla aktive edilebilecek şekilde latent formda salgılanır(85).

Th1 hücreleri, Th2 hücreleri, sitotoksik lenfositler, makrofajlar, NK hücreleri, B hücreleri ve polimorfonükleer lökositler dâhil olmak üzere bağışıklık sisteminin tüm kollarındaki hücreler üzerinde inhibe edici etkileri vardır. Diğer yandan inflamasyon bölgesinde makrofajların, granüositlerin ve diğer hücrelerin hızlıca toplanmalarını sağlayabilen güçlü kemotaktik özelliği vardır. TGF- $\beta$ 1 bulunduğu bağlama göre inflamatuvar veya antiinflamatuvar etki göstermektedir. Naif T hücreleri, TGF- $\beta$ 1 ve IL-6'nın birlikte varlığında aktive edilerek Th17 hücrelerine farklılaşırlar. Th17 hücreleri, IL-17 salgılayarak granüositleri toplanmasını sağlar ve diğer inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu artırır. TGF- $\beta$ 1'in bu inflamatuvar yolağa yardımcı olması bulunduğu bağlama göre değişmektedir. Çünkü Th17 farklılaşması IL-2, IL-4, IL-27 ve IFN- $\gamma$  gibi bir dizi sitokin tarafından bloke edilmektedir. TGF- $\beta$ 1, doku hasarında erken dönemde inflamatuvar etkiler gösterebilir ancak sonrasında antiinflamatuvar özelliktedir(85,86).

AS'li hastalarla kombine spa ve egzersiz tedavisiyle yapılan bir çalışmada ağrının azalması ve TGF- $\beta$ 1 seviyesindeki artış arasında korelasyon saptanmıştır(10). AS patogeneğinde TGF- $\beta$ 1'in önemli olduğu ve antiinflamatuvar özellikte olabileceği düşünülmektedir.

## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1 Katılımcılar

Prospektif, randomize kontrollü, tek-kör çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı Lokomotor Sistem Hastalıkları polikliniğinde ankilozan spondilit tanısıyla takipli hastalardan çalışma kriterlerini karşılayan 40 gönüllü dâhil edildi. Değerlendirme öncesinde tüm hastalar çalışma hakkında yazılı ve sözlü olarak bilgilendirildikten sonra bilgilendirilmiş gönüllü olur formlarını doldurdu.

### 3.2 Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

1. 18-70 yaş aralığında olmak
2. Ankilozan spondilit için Modifiye New York Kriterlerini sağlamış olmak
3. Biyolojik DMARD (hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç) tedavisi almakta olmak

### 3.3 Çalışmadan Dışlama Kriterleri

1. Nöro-endokrin ve AS dışında başka inflamatuvar hastalığı veya enfeksiyon kökenli spondilit / spondilodiskiti olması
2. Ağır kardiyovasküler hastalığı olması
3. Ciddi böbrek yetmezliği olması
4. Ciddi akciğer hastalığı olması
5. Malignitesi olması
6. Kadın hastalar için hamile olması / bebek emziriyor olması

Çalışma için gerekli Sağlık Bakanlığı ve İ.Ü. İTF Klinik Araştırmalar Etik Kurul izni alınmıştır (EK 1 ve 2).

### 3.4 Çalışma Yöntemi

Çalışma öncesinde İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı Lokomotor Sistem Hastalıkları polikliniğinde ankilozan spondilit tanısı ile takip edilmekte olan 18-70 yaş aralığındaki hastaların kayıtları incelendi. Uygun yaş aralığındaki hastalar telefonla aranarak polikliniğe davet edildi. Bu hastalar arasından nöro-endokrin ve AS dışında başka inflamatuvar hastalığı veya enfeksiyon kökenli spondilit / spondilodiskiti olan, ağır kardiyovasküler hastalığı, ciddi böbrek yetmezliği, ciddi akciğer hastalığı, malignitesi olan ve son altı ay içinde balneolojik tedavi alanlar dışlanarak

çalışma için uygun evren hazırlandı. Poliklinik koşullarında araştırmacı doktorlar tarafından muayene edilen ve çalışmaya katılma kriterlerini karşılayan hastalara çalışma hakkında sözel bilgi ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu örneği (EK 3) verildi. Hastalara özgürce karar vermeleri için düşünmek üzere zaman tanındı.

Çalışmaya katılmayı kabul eden ve gönüllü olur formunu dolduran hastalar cinsiyete göre tabakalandırılıp bilgisayar ortamında randomizasyonla çalışma (tedavi) ve kontrol olmak üzere iki gruba ayrıldı. Randomizasyon sonrası hastalar aranarak hangi grupta yer aldıkları hakkında bilgilendirildi.

Çalışma grubundaki hastalara; rutin biyolojik DMARD tedavisine ek olarak hafta içi beş gün olmak üzere iki haftada toplam 10 kez, günde bir kez 20 dakika süreyle 38°C su sıcaklığına sahip hidroterapi havuzunda tam (omuz hizasına değin) banyo uygulaması yapıldı. Banyo uygulamasını takiben yaklaşık 1 cm kalınlığında tüm spinal bölgeye 43°C sıcaklığında peloid sürüldü ve ısı kaybını minimumda tutmak için üzeri sarılıp temiz bir havluyla örtülerek 20 dakika uygulama yapıldı. Peloidoterapi uygulaması sırasında hastalar rahat bir şekilde yüzüstü uzanmaktaydı.

Hastalara uygulanan peloidin analizi EK 4’te verilmiştir. Uygulamada kullanılan peloid (pelomin) %90 magnezit %10 sepiolit içeren doğal maddeler ile Tuzla mineral suyunun karıştırılması ile elde edilmektedir.

Çalışma grubundaki hastalardan tedavi öncesi serum sitokin değerlerinin ölçümü için venöz kan örneği alındı. Tedaviye kör yardımcı araştırmacı doktor eşliğinde anketleri dolduruldu ve gerekli muayeneleri yapıldı. Aynı aşamalar son tedavi seansının bitiminde tekrarlandı. Hastalar tedavi başlangıcından sonraki 3. ayda telefonla aranıp davet edildi. 3. ay kontrolünde muayeneleri tekrarlanıp anketleri dolduruldu ve serum sitokin değerlerinin ölçümü için venöz kan örneği alındı.

Vizitler sırasında yapılan muayenelerde tragus-duvar mesafesi, lomber fleksiyon, servikal rotasyon, lomber lateral-fleksiyon, intermalleolar mesafe ölçümleri yapıldı. Yapılan ölçümler BATH Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi(BASMI)’nde kullanıldı.

Kontrol grubundaki hastalar da 1. gün, 12. gün ve ilk muayeneden sonraki 3. ayda telefonla aranıp kontrole çağrıldı. Hastalardan serum sitokin değerlerinin ölçümü için venöz kan örneği alındı ve yardımcı araştırmacı eşliğinde anketleri doldurulup gerekli muayeneleri

yapıldı. Kontrol grubuna da 3 aylık izlem bittikten sonra en kısa sürede çalışma grubuna uygulanan balneolojik tedavinin verilmesi planlandı.

Bu çalışma sırasında yapılan tüm kan örneği alma işlemleri tecrübeli bir sağlık personeli tarafından gerçekleştirildi. Her iki hasta grubunun da almakta oldukları rutin ilaç tedavilerinde herhangi bir değişiklik yapılmadı.

### 3.5 Hastaların Değerlendirilmesi

Hastalar tedavi öncesi/1. gün, tedavi sonu/12. gün ve 3. ayda olmak üzere toplam 3 kez değerlendirildi.

Değerlendirmeler;

- Kromatografik Görsel Analog Skala (VAS) ile
  - Hasta Global Değerlendirmesi (HGD-VAS)
  - Doktorun Global Değerlendirmesi (DGD-VAS),
  - Ağrı (AĞRI-VAS)
- BATH Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi (BASDAİ),
- BATH Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI),
- BATH Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI)

değerlendirme formlarının Türkçe versiyonları ile yapıldı.

#### 3.5.1 Kromatografik Görsel Analog Skala (VAS)

100 mm'lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir. VAS, ağrı gibi spesifik sağlık parametrelerinin değerlendirilmesinde kullanıldığı gibi, hastaların subjektif global sağlık değerlendirmesinin nicelleştirilmesi için de kullanılmaktadır. Çalışmamızda kullanılan VAS örneği EK 5 olarak verilmiştir.

**Hastanın Global Değerlendirilmesi - VAS** = Hastanın genel iyilik halini sorgulamaktadır. Ölçeğin bir ucuna 'çok iyi-0', diğer ucuna ise 'çok kötü-10' yazılır. Hastadan hastalık etkisini ve hastalığı ile başa çıkabilme yeteneğini global olarak değerlendirerek, kendi durumuna en uygun noktayı işaretlemesi istenir.

**Doktor Global Değerlendirmesi - VAS** = Bir ucunda 'çok iyi-0', diğer ucuna ise 'çok kötü-10' yazılı olan ölçek üzerinde doktor hastanın genel iyilik halini değerlendirir.

**Ağrı Değerlendirmesi - VAS** = Ağrı değerlendirme için bir uca 'ağrı yok - 0', diğer uca 'çok şiddetli ağrı-10' yazılır ve hasta o anki durumunu bu çizgi üzerinde işaretler. En düşük VAS değerinden (0 mm), hastanın işaretine kadar olan mesafe mm cinsinden ölçülerek hastanın ağrı şiddetinin sayısal değerleri belirlenir.

### **3.5.2 Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi (BASDAİ)**

Hastalık aktivitesini değerlendiren Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ) yorgunluk düzeyini, spinal ağrıyı, eklem ağrısı/şişliğini ve lokal hassasiyet durumu sorgulayan birer soru ve sabah tutukluğunu sorgulayan iki soru olmak üzere toplam altı adet sorudan oluşmaktadır. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde değişime duyarlı ve tüm hastalık spektrumunu yansıtabilen başarılı bir indeks olduğu da bildirilmiştir(87,88). Türkçe versiyon geçerlilik ve güvenilirliği de yapılmıştır(89). Hastaların önceki haftaki semptomlarının şiddetini değerlendirmeleri ve her bir soru için 10 cm uzunluğundaki VAS skalası üzerinde yanıtlanmaları istenir. Daha sonra ilk 4 sorunun toplamı ile 5. ve 6. soruların aritmetik ortalaması toplanarak 5'e bölünür ve bu şekilde BASDAİ skoru elde edilmiş olur. Çalışmamızda kullanılan BASDAİ örneği EK 6 olarak verilmiştir.

### **3.5.3 Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI)**

Fonksiyonel değerlendirme için kullanılan Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) içinde 10 farklı soruyla aktivitelerde hastanın düzeyi sorgulanır. Fonksiyonel değerlendirme için tüm hastalık spektrumunda değişime duyarlı, güvenilir bir indeks olduğu bildirilmiştir(90). Türkçe versiyon geçerlilik ve güvenilirliği de yapılmıştır(91). Hastaların her bir sorudaki aktivite için önceki haftaki durumlarını değerlendirmeleri ve her bir soru için 10 cm uzunluğundaki VAS skalası üzerinde yanıtlanmaları istenir. Daha sonra her bir soruda elde edilen puanlar toplanıp 10'a bölünür ve bu şekilde BASFI skoru elde edilmiş olur. Çalışmamızda kullanılan BASFI örneği EK 7 olarak verilmiştir.

### **3.5.4 Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMİ)**

BATH Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMİ) hesaplaması için 5 farklı ölçüm yapılır. Tragus-duvar mesafesi, lomber fleksiyon, servikal rotasyon, lomber lateral-fleksiyon, intermalleolar mesafe ölçümleri yapıldıktan sonra BASMİ tablosunda 1, 2 veya 3 olmak üzere

uygun gelen puanı not edilir. Her bir ölçümün puanlarının toplanmasıyla 5 ile 15 arasında olacak şekilde BASMİ skoru elde edilmiş olur. Hastalık spektrumunda değişime duyarlı, güvenilir bir indeks olduğu bildirilmiştir(92,93). Çalışmamızda kullanılan BASMİ örneği EK 8 olarak verilmiştir.

**Tragus-duvar mesafesi:** Hasta ayakta, dizleri düz, ayaklar omuz hizasında paralel, skapula, kalçalar ve topuklar duvara değecek pozisyonda, baş dik ve nötral pozisyonda iken tragus ile duvar arasında kalan mesafe mezura ile ölçülür(93).

**Lomber fleksiyon:** Lomber fleksiyon değerlendirmesinde modifiye Schober testi kullanılır. Hasta ayakta, dizleri düz, ayaklar omuz hizasında paralel pozisyondayken Venüs çukurlarına denk gelen spinöz çıkıntı işaretlenir. Bu noktanın 10 cm üstüne ve 5 cm altına birer işaret konur. Hastanın dizleri ekstansiyonda iken belden öne doğru eğilerek ellerini yere değdirmeye çalışması istenir. Uç iki nokta arasındaki mesafenin 15 cm üzerindeki farkı fleksiyon ölçümü olarak kaydedilir(93).

**Servikal rotasyon:** Hasta sırtüstü veya oturur pozisyonda iken omuzlarını hareket ettirmeden maksimum kafa rotasyonu yapması istenir. Başın sağa ve sola rotasyonu gonyometre ile ölçülüp ortalaması alınır(93).

**Lomber lateral fleksiyon:** Hasta ayakta, dizleri düz, ayaklar omuz hizasında paralel, skapula, kalçalar ve topuklar duvara değecek pozisyonda iken önce orta parmak ve zemin arasındaki mesafe ölçülür. Hastaya öne fleksiyon yapmadan yapabileceği maksimum lateral fleksiyonu yapması istenir. Orta parmak ve zemin arasındaki mesafe tekrar ölçülür, iki ölçüm arasındaki fark kaydedilir. Karşı tarafta da aynı ölçüm yapılarak iki tarafın ortalaması ile lateral fleksiyon ölçümü belirlenir(93).

**İntermalleolar aralık:** Hasta ayakta, dizler gergin veya supin (sırt üstü yatar) pozisyonunda iken, her iki bacağına açabildiği kadar açması istenir ve medial malleoller arası mesafenin bir mezura ile ölçülmesiyle belirlenir(93).

### 3.5.5 Sosyodemografik Veriler

Katılımcıların sosyodemografik özelliklerini belirlemek ve kaydetmek için, bu çalışmada kullanılmak üzere bir soru formu oluşturulmuştur (EK 9). Bu form ile yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum, çalışma durumu, boy, kilo, hastalığın tanı konma süresi,

alışkanlık, aile öyküsü sorgulanmıştır. Boy (cm) ve kilo (kg) değerleri ile VKİ (Vücut Kitle İndeksi) hesaplanmıştır. Tanı konma süresi ile ankilozan spondilit tanısının ne kadar süredir (yıl) var olduğu sorgulanmıştır. Alışkanlık başlığında sigara, alkol ve diğer alışkanlıkları sorgulanmıştır. Eğitim durumu; okuryazar, ilköğretim, lise, yüksekokul, üniversite, yüksek lisans ve doktora olarak kategorilendirilip sorgulanmıştır. Çalışma durumu değerlendirme sırasında çalışıyor ve çalışmıyor şeklinde sorgulanıp kaydedilmiştir. Aile öyküsü için 1. ve/veya 2. derece akrabalarında AS veya bir başka romatolojik hastalık varlığı sorgulanmıştır.

### **3.5.6 Laboratuvar İnceleme**

Hastalardan tedavi öncesi/1. gün, tedavi sonrası/12. gün ve 3. ayda alınan venöz kan örnekleri 15 dakika bekletildikten sonra 3000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum, eppendorf tüplerine aktarıldı ve ölçüme kadar -80°C buzdolabında saklandı.

Serum IL-6 ölçümü Diaclone marka Human IL-6 High Sensitivity ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assay) (25020 Besançon cedex, France) kit ile yapılmıştır. Kitin sensitivitesi 0,8 pg/ml, çalışma aralığı 1,56 pg/ml - 50 pg/ml'dir. Örnekler çift çalışılmıştır.

Serum TGF-β1 ölçümü Diaclone marka Human TGF-β1 ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assay) (25020 Besançon cedex, France) kit ile yapılmıştır. Kitin sensitivitesi 9 pg/ml, çalışma aralığı 31,25 pg/ml - 2000 pg/ml'dir. Örnekler çift çalışılmıştır.

### **3.6 Körleme**

Çalışmamız prospektif, randomize kontrollü tek kör bir çalışma olarak planlandı. Hastalar randomizasyon sonrası hangi grupta olduklarına dair bilgilendirildiler. Takiplerde muayene ve ölçümlerini yapan hekim; hastaların hangi gruba dâhil olduğunu bilmiyordu. Sonuçların istatistiksel analizi de çalışmaya kör bir biyoistatistik uzmanı tarafından yapıldı.

### **3.7 İstatistiksel Analiz**

Çalışmada kullanılan istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics Version 21 programında yapıldı.

Verilerin normal dağılıma uyumu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren demografik özellikler bakımından çalışma ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t-testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen ölçümler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Kategorik tipteki özelliklere ait kategorilerin gruplara dağılımı Fisher-Freeman-Halton testi veya Pearson Kikare analizi ile incelendi. Her grupta tedavi öncesiyle tedavi sonu ve 3. ay ölçümlerinin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t-testi kullanıldı. Ayrıca tedavi öncesine göre meydana gelen değişim açısından iki grubun karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t-testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0,05$  düzeyinde değerlendirildi. Verilerin özet bilgileri ortalama, standart sapma (SS), ortanca, minimum değer, maksimum değer ve yüzde olarak hesaplanıp tablolar halinde sunulmuştur.



## 4. BULGULAR

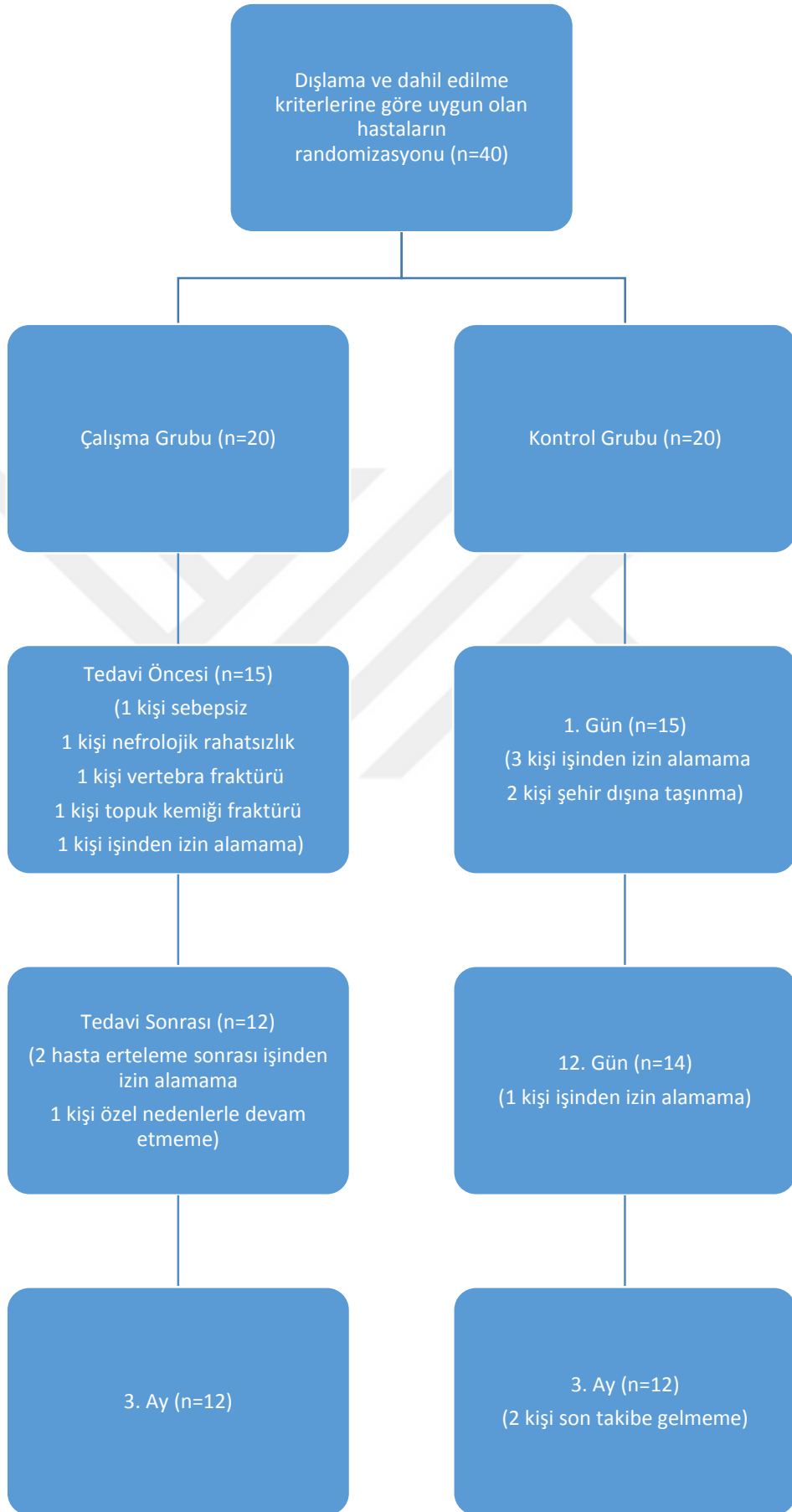
### 4.1 Çalışma Algoritması

Çalışmamız için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı Lokomotor Sistem Hastalıkları polikliniğinde ankilozan spondilit tanısı ile takip edilmekte olan, çalışmaya dâhil edilme kriterlerine uyan ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu doldurarak çalışmaya katılmayı kabul eden 40 hasta randomizasyonla 2 gruba ayrıldı.

Çalışma grubunda (n=20) yer alan hastalardan, 1 kişi sebep belirtmeden çalışmanın en başında, 1 kişi nefrolojik rahatsızlığının ortaya çıkması, 1 kişi vertebra fraktürü gelişmesi ve araştırılması, 1 kişi düşme sonrası topuk kemiği fraktürü yaşaması, 1 kişi işinden izin alamama nedeniyle toplamda 5 hasta tedaviye başlamadan çalışmadan ayrıldı. 2 kişi Mart 2020'de tedaviye başlayıp 1 gün tedavi aldıktan sonra T.C. İçişleri Bakanlığı'nın Coronavirüs Tedbirleri kapsamında tedavi ünitemizdeki tedavilerin devamı ertelendi. Sonraki süreçte bu 2 hasta işinden izin alamama nedeniyle tedaviye devam edemedi. 1 kişi de özel nedenlerle 1 gün tedavi aldıktan sonra çalışmadan ayrıldı. Tedavi sürecini tamamlayan 12 hasta tüm kontrollerine gelerek çalışmayı tamamladı. 8 hasta toplam 10 seans, 3 hasta toplam 9 seans, 1 hasta toplam 8 seans tedavi aldı.

Kontrol grubunda (n=20) yer alan hastalardan 3 kişi işinden izin alamama nedeniyle, 2 kişi şehir dışına taşınma sebebiyle çalışmanın başında, hiçbir takibe gelmeden çalışmadan ayrıldı. 1 kişi ilk muayenesine geldikten sonra işinden izin alamama nedeniyle diğer takiplerine gelmedi. 2 kişi de 3. ay takiplerine katılmadı. Çalışma akış şeması Şekil 4-1'de verilmiştir.

**Şekil 4-1: Çalışma Akış Şeması**



## 4.2 Sosyodemografik Veriler

Hastaların sosyodemografik özellikleri analizi sonucunda iki grup arasında yaş, cinsiyet, VKİ (Vücut Kitle İndeksi), hastalık süresi, eğitim durumu, medeni durum, çalışma durumu, sigara kullanım durumu, aile hikâyesi varlığı parametreleri açısından anlamlı fark izlenmedi (Tablo 4-1), (Tablo 4-2), (Tablo 4-3), (Tablo 4-4),(Tablo 4-5), (Tablo 4-6), (Tablo 4-7).

Tablo 4-1: Yaş, VKİ, Hastalık Süresi bakımından grupların karşılaştırılması							
	Grup						p
	Kontrol			Çalışma			
	n	Ortalama	SS	n	Ortalama	SS	
Yaş	20	41,00	6,98	20	45,70	11,49	0,128
VKİ	18	27,62	3,82	20	28,32	3,67	0,569
Hastalık Süresi (yıl)	20	9,30	7,07	20	13,85	8,36	0,071

n: Ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, SS: standart sapma

İstatistiksel analiz bağımsız gruplarda t-testi ile yapıldı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. (p >0,05)

Tablo 4-2: Grupların cinsiyet dağılımı ve karşılaştırılması					
			Grup		Toplam
			Kontrol	Çalışma	
Cinsiyet	Erkek	Sayı	14	15	29
		% Yüzde	70,0%	75,0%	72,5%
	Kadın	Sayı	6	5	11
		% Yüzde	30,0%	25,0%	27,5%
Toplam		Sayı	20	20	40
		% Yüzde	100,0%	100,0%	100,0%

Ki-kare testi ile yapılan istatistiksel analiz sonucunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. p: 0,723

**Tablo 4-3: Grupların eğitim durumu dağılımı ve karşılaştırılması**

			Grup		Toplam	
			Kontrol	Çalışma		
Eğitim Durumu	İlköğretim	Sayı	9	6	15	
		% Yüzde	50,0%	30,0%	39,5%	
	Lise	Sayı	7	11	18	
		% Yüzde	38,9%	55,0%	47,4%	
	Yüksekokul	Sayı	1	0	1	
		% Yüzde	5,6%	0,0%	2,6%	
	Üniversite	Sayı	1	3	4	
		% Yüzde	5,6%	15,0%	10,5%	
	Toplam		Sayı	18	20	38
			% Yüzde	100,0%	100,0%	100,0%

Ki-kare testi ile yapılan istatistiksel analiz sonucunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. p: 0,335

**Tablo 4-4: Grupların medeni durum dağılımı ve karşılaştırılması**

			Grup		Toplam	
			Kontrol	Çalışma		
Medeni Durum	Bekâr	Sayı	1	2	3	
		% Yüzde	5,6%	10,0%	7,9%	
	Evli	Sayı	17	17	34	
		% Yüzde	94,4%	85,0%	89,5%	
	Dul	Sayı	0	1	1	
		% Yüzde	0,0%	5,0%	2,6%	
	Toplam		Sayı	18	20	38
			% Yüzde	100,0%	100,0%	100,0%

Ki-kare testi ile yapılan istatistiksel analiz sonucunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. p: 0,540

**Tablo 4-5: Grupların çalışma durumu dağılımı ve karşılaştırılması**

			Grup		Toplam
			Kontrol	Çalışma	
Çalışma Durumu	Çalışıyor	Sayı	19	14	33
		% Yüzde	95,0%	70,0%	82,5%
	Çalışmıyor	Sayı	1	6	7
		% Yüzde	5,0%	30,0%	17,5%
Toplam		Sayı	20	20	40
		% Yüzde	100,0%	100,0%	100,0%

Ki-kare testi ile yapılan istatistiksel analiz sonucunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. p: 0,091

**Tablo 4-6: Grupların sigara alışkanlık dağılımı ve karşılaştırılması**

			Grup		Toplam
			Kontrol	Çalışma	
Sigara	İçiyor	Sayı	10	11	21
		% Yüzde	52,6%	55,0%	53,8%
	İçmiyor	Sayı	9	9	18
		% Yüzde	47,4%	45,0%	46,2%
Toplam		Sayı	19	20	39
		% Yüzde	100,0%	100,0%	100,0%

Ki-kare testi ile yapılan istatistiksel analiz sonucunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. p: 0,882

<b>Tablo 4-7: Grupların aile hikâyesi varlığı dağılımı ve karşılaştırılması</b>					
			<b>Grup</b>		<b>Toplam</b>
			<b>Kontrol</b>	<b>Çalışma</b>	
<b>Aile Hikâyesi</b>	<b>Yok</b>	<b>Sayı</b>	11	12	23
		<b>% Yüzde</b>	57,9%	60,0%	59,0%
	<b>Var</b>	<b>Sayı</b>	8	8	16
		<b>% Yüzde</b>	42,1%	40,0%	41,0%
<b>Toplam</b>		<b>Sayı</b>	19	20	39
		<b>% Yüzde</b>	100,0%	100,0%	100,0%

Ki-kare testi ile yapılan istatistiksel analiz sonucunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. p: 0,894

Hastaların tümü bir biyolojik ilaç kullanmaktaydı. İlave olarak düzenli NSAİİ kullanımı açısından da gruplar arası karşılaştırma yapıldı. İstatistiksel analiz sonucunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4-8).

<b>Tablo 4-8: Grupların NSAİİ kullanımı dağılımı ve karşılaştırılması</b>					
			<b>Grup</b>		<b>Toplam</b>
			<b>Kontrol</b>	<b>Çalışma</b>	
<b>NSAİİ kullanımı</b>	<b>Düzenli</b>	<b>Sayı</b>	2	2	4
		<b>% Yüzde</b>	10,0%	10,0%	10,0%
	<b>Yok</b>	<b>Sayı</b>	18	18	36
		<b>% Yüzde</b>	90,0%	90,0%	90,0%
<b>Toplam</b>		<b>Sayı</b>	20	20	40
		<b>% Yüzde</b>	100,0%	100,0%	100,0%

Ki-kare testi ile yapılan istatistiksel analiz sonucunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. p: 1,000

Gruplar başlangıç değerlendirme ölçümleri açısından karşılaştırılmış ve VAS ile bakılan hasta ve doktor global değerlendirmesi, ağrı değerlendirmesi, Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ), Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI), Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeks (BASMİ) parametrelerinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4-9).

<b>Tablo 4-9: Başlangıç değerlendirme ölçümleri açısından grupların karşılaştırılması</b>											
	<b>Grup</b>										
	<b>Kontrol</b>					<b>Çalışma</b>					<b>p</b>
	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>Min</b>	<b>Maks</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>Min</b>	<b>Maks</b>	
<b>HGD-VAS</b>	36,80	20,79	39,00	0,00	76,00	37,07	19,93	30,00	15,00	80,00	0,972
<b>DGD-VAS</b>	38,07	19,11	37,00	0,00	74,00	39,00	18,38	42,00	14,00	68,00	0,893
<b>Ağrı-VAS</b>	36,40	22,36	30,00	0,00	71,00	37,33	19,89	42,00	4,00	74,00	0,905
<b>BASDAİ</b>	4,18	2,13	4,20	0,94	7,20	4,53	1,89	4,83	1,55	7,63	0,637
<b>BASFI</b>	3,09	2,06	2,93	0,21	7,00	3,39	2,97	1,70	0,23	9,40	0,754
<b>BASMİ</b>	7,47	1,25	7,00	6,00	10,00	7,47	2,20	7,00	5,00	12,00	1,000
SS: Standart Sapma, Min : Minimum değer, Maks : Maksimum değer											
İstatistiksel analiz bağımsız gruplarda t-testi ile yapıldı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. (p >0,05)											

### 4.3 Değerlendirme Parametreleri

#### 4.3.1 Hastanın Global Değerlendirmesi (0 – 100 mm Vizüel Analog Skala)

Çalışma grubunda HGD-VAS; tedavi sonu ve 3. ay ölçümlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (Tablo 4-10).

<b>Tablo 4-10: Çalışma grubunda HGD-VAS'ın tedavi öncesi ile karşılaştırılması</b>							
<b>HGD-VAS</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>Min</b>	<b>Maks</b>	<b>p*</b>
<b>Tedavi Öncesi</b>	15	37,07	19,93	30,00	15,00	80,00	
<b>Tedavi Sonu</b>	12	22,50	16,36	25,00	0,00	50,00	<0,001
<b>3. ay</b>	12	28,25	20,53	22,00	5,00	63,00	0,023

n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, SS: Standart Sapma  
\*: Başlangıca göre değerlendirmenin p değeri.

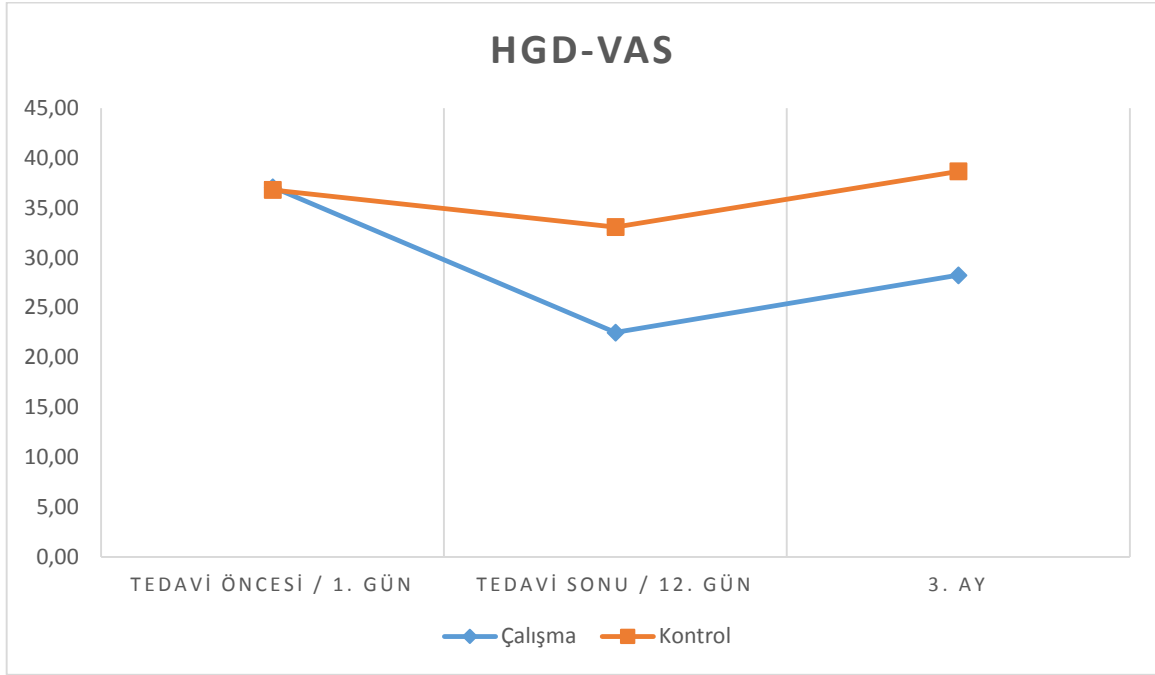
Kontrol grubunda HGD-VAS; 12. gün ve 3. ay ölçümlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4-11).

<b>Tablo 4-11: Kontrol grubunda HGD-VAS'ın başlangıç ile karşılaştırılması</b>							
<b>HGD-VAS</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>Min</b>	<b>Maks</b>	<b>p*</b>
<b>1. gün</b>	15	36,80	20,79	39,00	0,00	76,00	
<b>12. gün</b>	14	33,07	28,36	29,00	3,00	98,00	0,584
<b>3. ay</b>	12	38,67	22,92	46,00	4,00	73,00	0,897

n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, SS: Standart Sapma  
\*: Başlangıca göre değerlendirmenin p değeri.

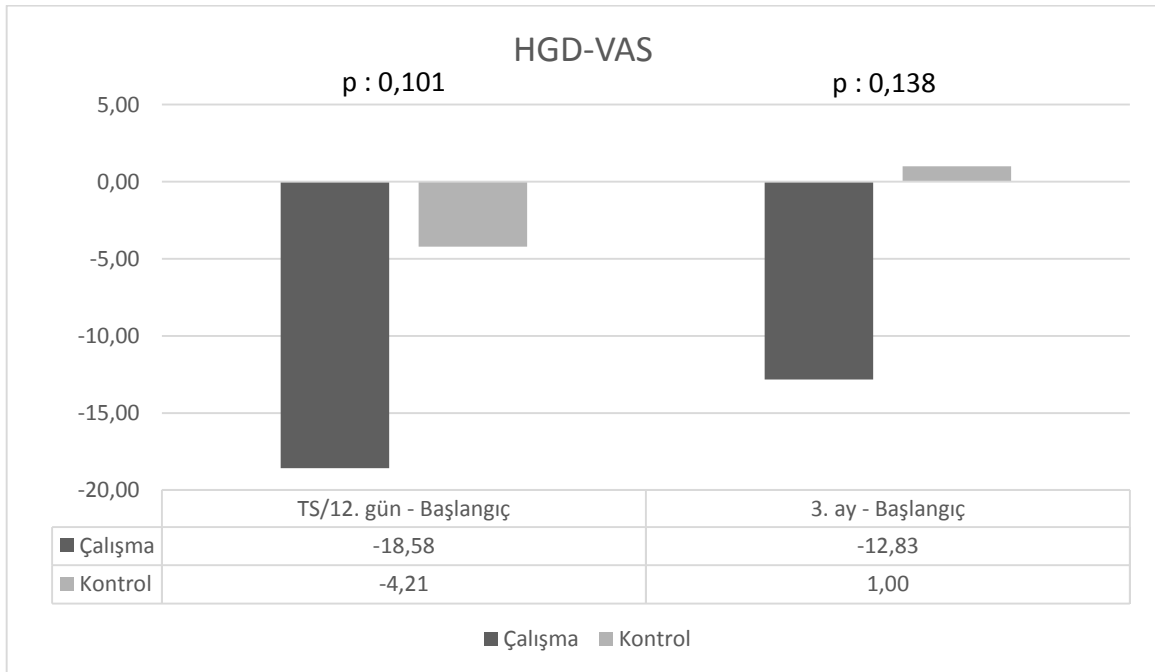
Her iki grubun zaman içindeki HGD-VAS değişimleri Grafik 4-1’de gösterilmiştir.

**Grafik 4-1: HGD-VAS ölçümlerinin başlangıç, tedavi sonu/12. gün ve 3. ay değişimi**



HGD-VAS skorları açısından başlangıca göre farkların gruplar arası yapılan karşılaştırmasında tüm değerlendirme zamanlarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (Grafik 4-2).

**Grafik 4-2: HGD-VAS skorlarının farklarının gruplar arası karşılaştırması**



#### 4.3.2 Doktorun Global Değerlendirmesi (0 – 100 mm Vizüel Analog Skala)

Çalışma grubunda DGD-VAS; tedavi sonu ve 3. ay ölçümlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (Tablo 4-12).

<b>Tablo 4-12: Çalışma grubunda DGD-VAS'ın tedavi öncesi ile karşılaştırılması</b>							
<b>DGD-VAS</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>Min</b>	<b>Maks</b>	<b>p*</b>
<b>Tedavi Öncesi</b>	15	39,00	18,38	42,00	14,00	68,00	
<b>Tedavi Sonrası</b>	12	24,50	16,87	26,50	0,00	46,00	<0,001
<b>3. ay</b>	12	25,58	19,12	22,50	4,00	62,00	0,003

n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, SS: Standart Sapma  
\*: Başlangıca göre değerlendirmenin p değeri.

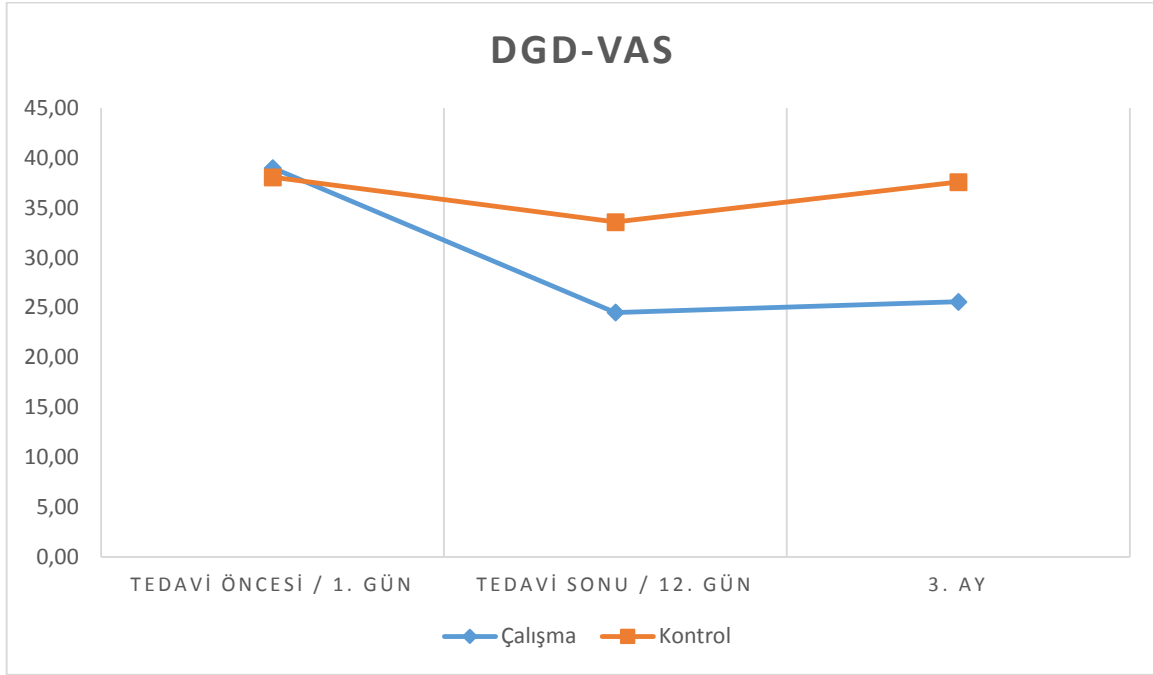
Kontrol grubunda DGD-VAS; 12. gün ve 3. ay ölçümlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4-13).

<b>Tablo 4-13: Kontrol grubunda DGD-VAS'ın başlangıç ile karşılaştırılması</b>							
<b>DGD-VAS</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>Min</b>	<b>Maks</b>	<b>p*</b>
<b>1. gün</b>	15	38,07	19,11	37,00	0,00	74,00	
<b>12. gün</b>	14	33,57	28,43	31,50	3,00	97,00	0,614
<b>3. ay</b>	12	37,58	25,24	41,00	2,00	79,00	0,899

n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, SS: Standart Sapma  
\*: Başlangıca göre değerlendirmenin p değeri.

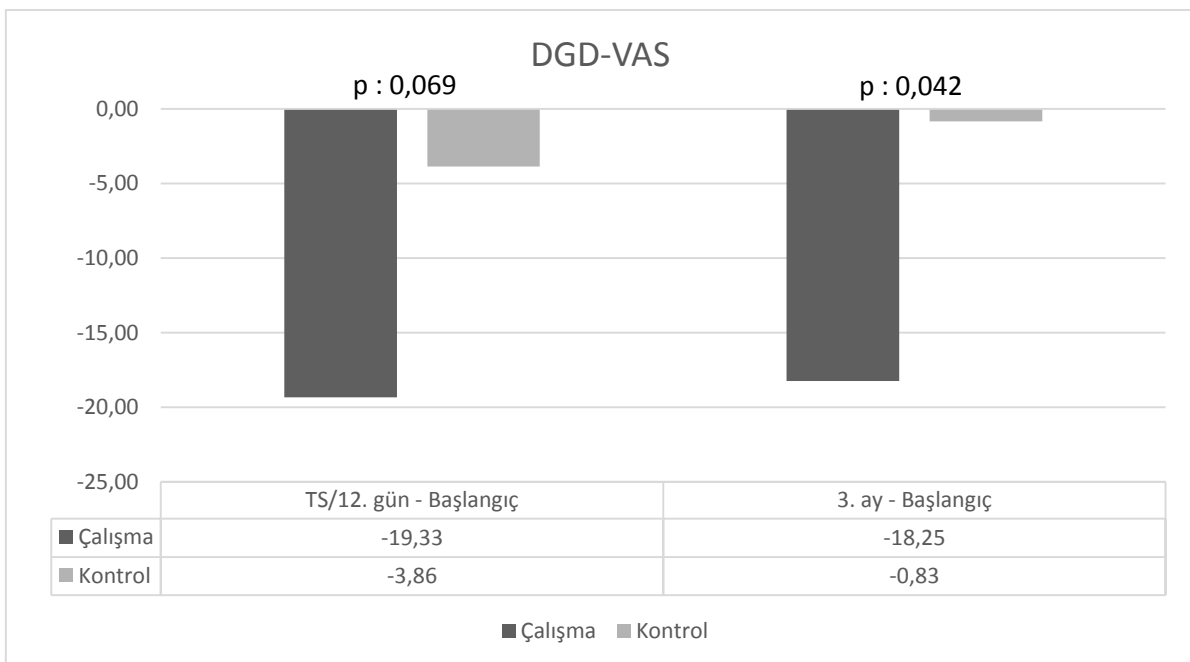
Her iki grubun zaman içindeki DGD-VAS değişimleri Grafik 4-3'te gösterilmiştir.

**Grafik 4-3: DGD-VAS ölçümlerinin başlangıç, tedavi sonu/12. gün ve 3. ay değişimi**



DGD-VAS skorları açısından başlangıca göre farkların gruplar arası yapılan karşılaştırmasında 3. ay - tedavi öncesi/1. gün değerlendirmesinde çalışma grubu lehine istatistiksel anlamlı fark bulunmuş, tedavi sonrası/12. gün - tedavi öncesi/1. gün değerlendirmesinde ise gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır (Grafik 4-4).

**Grafik 4-4: DGD-VAS skorlarının farklarının gruplar arası karşılaştırması**



### 4.3.3 Ağrı Değerlendirmesi (0 – 100 mm Vizüel Analog Skala)

Çalışma grubunda Ağrı-VAS; tedavi sonu ve 3. ay ölçümlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (Tablo 4-14).

<b>Tablo 4-14: Çalışma grubunda Ağrı-VAS'ın tedavi öncesi ile karşılaştırılması</b>							
<b>AĞRI-VAS</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>Min</b>	<b>Maks</b>	<b>p*</b>
<b>Tedavi Öncesi</b>	15	37,33	19,89	42,00	4,00	74,00	
<b>Tedavi Sonrası</b>	12	24,25	18,38	25,50	0,00	50,00	<0,001
<b>3. ay</b>	12	22,67	19,86	20,50	0,00	60,00	0,012

n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, SS: Standart Sapma  
\*: Başlangıca göre değerlendirmenin p değeri.

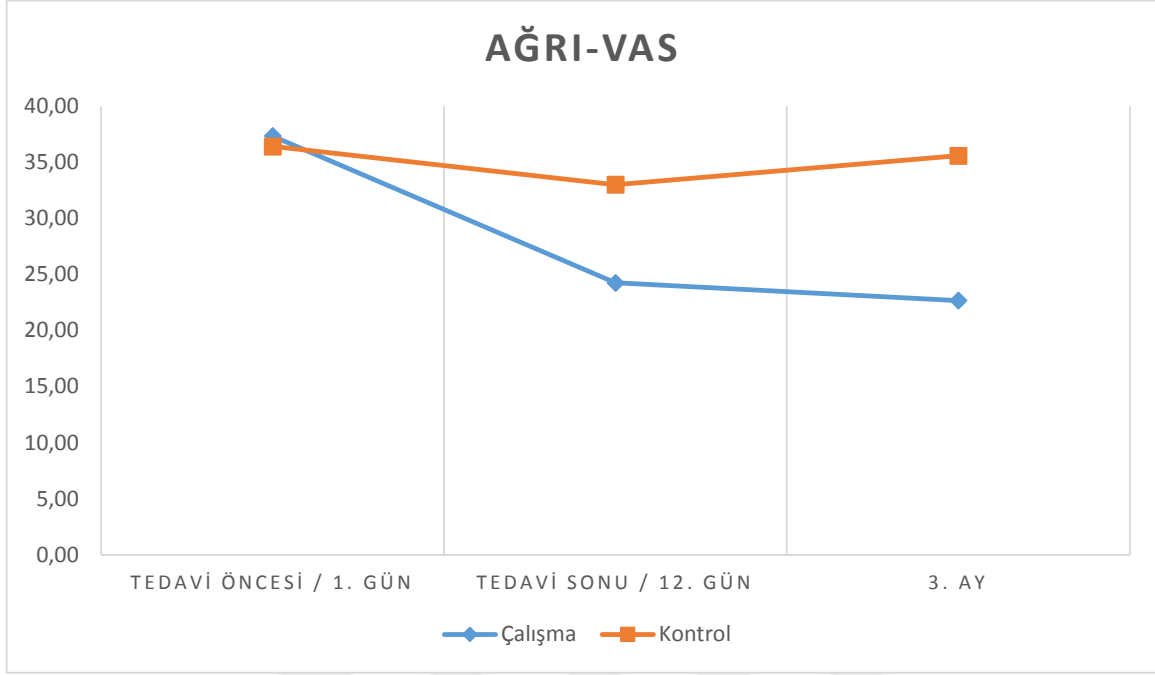
Kontrol grubunda Ağrı-VAS; 12. gün ve 3. ay ölçümlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4-15).

<b>Tablo 4-15: Kontrol grubunda Ağrı-VAS'ın başlangıç ile karşılaştırılması</b>							
<b>AĞRI-VAS</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>Min</b>	<b>Maks</b>	<b>p*</b>
<b>1. gün</b>	15	36,40	22,36	30,00	0,00	71,00	
<b>12. gün</b>	14	33,00	30,79	25,50	1,00	96,00	0,807
<b>3. ay</b>	12	35,58	29,62	37,00	0,00	82,00	0,872

n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, SS: Standart Sapma  
\*: Başlangıca göre değerlendirmenin p değeri.

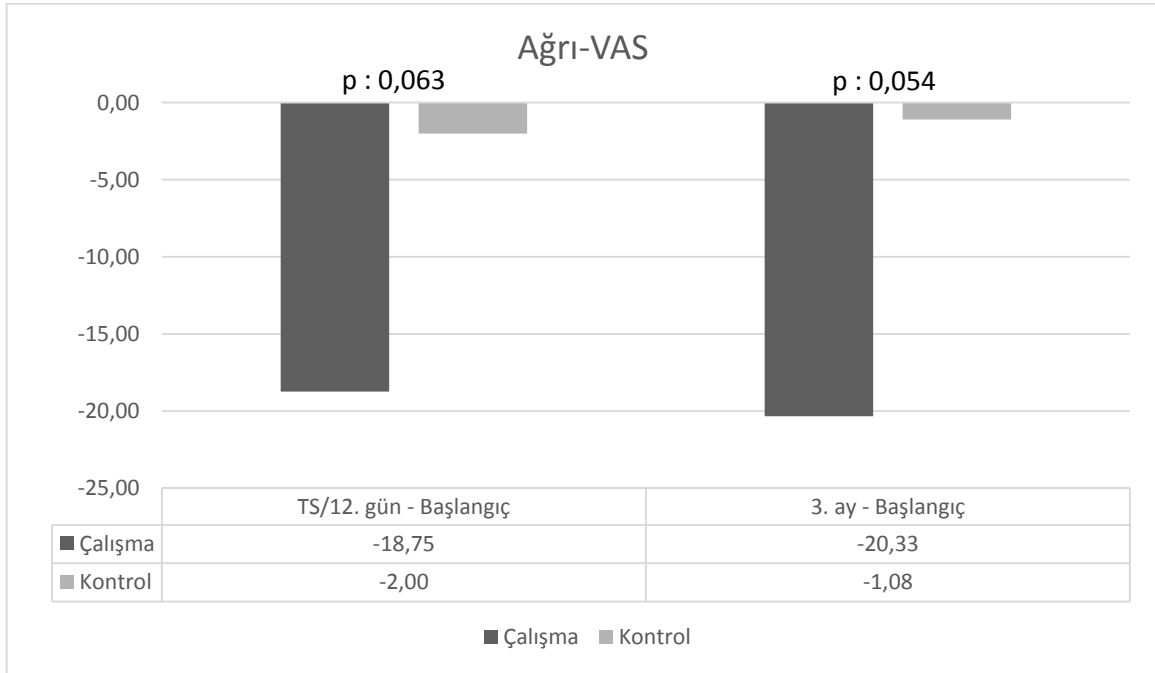
Her iki grubun zaman içindeki Ağrı-VAS değişimleri Grafik 4-5'te gösterilmiştir.

**Grafik 4-5: Ağrı-VAS ölçümlerinin başlangıç, tedavi sonu/12. gün ve 3. ay değişimi**



Ağrı-VAS skorları açısından başlangıca göre farkların gruplar arası yapılan karşılaştırmasında tüm değerlendirme zamanlarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (Grafik 4-6).

**Grafik 4-6: Ağrı-VAS skorlarının farklarının gruplar arası karşılaştırması**



#### 4.3.4 Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ)

Çalışma grubunda BASDAİ skorlarında; tedavi sonu ve 3. ay ölçümlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (Tablo 4-16).

<b>Tablo 4-16: Çalışma grubunda BASDAİ skorlarının tedavi öncesi ile karşılaştırılması</b>							
<b>BASDAİ</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>Min</b>	<b>Maks</b>	<b>p*</b>
<b>Tedavi Öncesi</b>	15	4,53	1,89	4,83	1,55	7,63	
<b>Tedavi Sonrası</b>	12	2,68	1,99	2,49	0,20	7,11	<0,001
<b>3. ay</b>	12	3,24	2,38	2,88	0,13	7,28	0,011

n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, SS: Standart Sapma  
\*: Başlangıca göre değerlendirmenin p değeri.

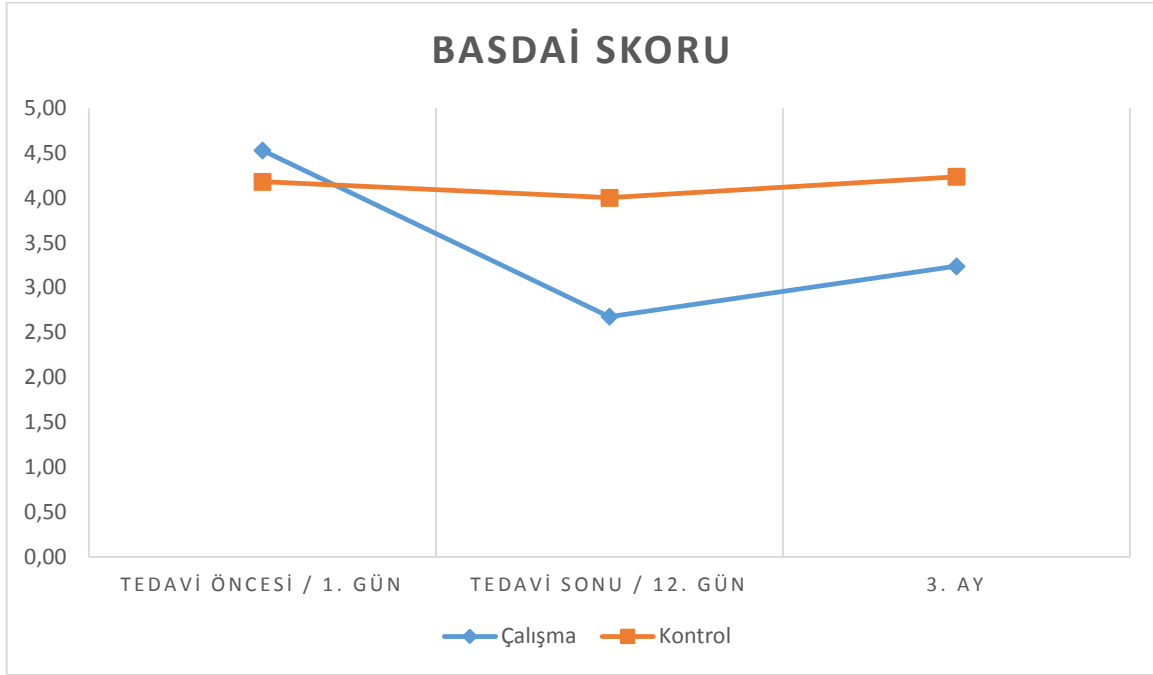
Kontrol grubunda BASDAİ skorlarında; 12. gün ve 3. ay ölçümlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4-17).

<b>Tablo 4-17: Kontrol grubunda BASDAİ skorlarının başlangıç ile karşılaştırılması</b>							
<b>BASDAİ</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>Min</b>	<b>Maks</b>	<b>p*</b>
<b>1. gün</b>	15	4,18	2,13	4,20	0,94	7,20	
<b>12. gün</b>	14	4,00	2,45	4,00	0,00	8,00	0,458
<b>3. ay</b>	12	4,24	2,13	4,14	0,60	7,65	0,577

n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, SS: Standart Sapma  
\*: Başlangıca göre değerlendirmenin p değeri.

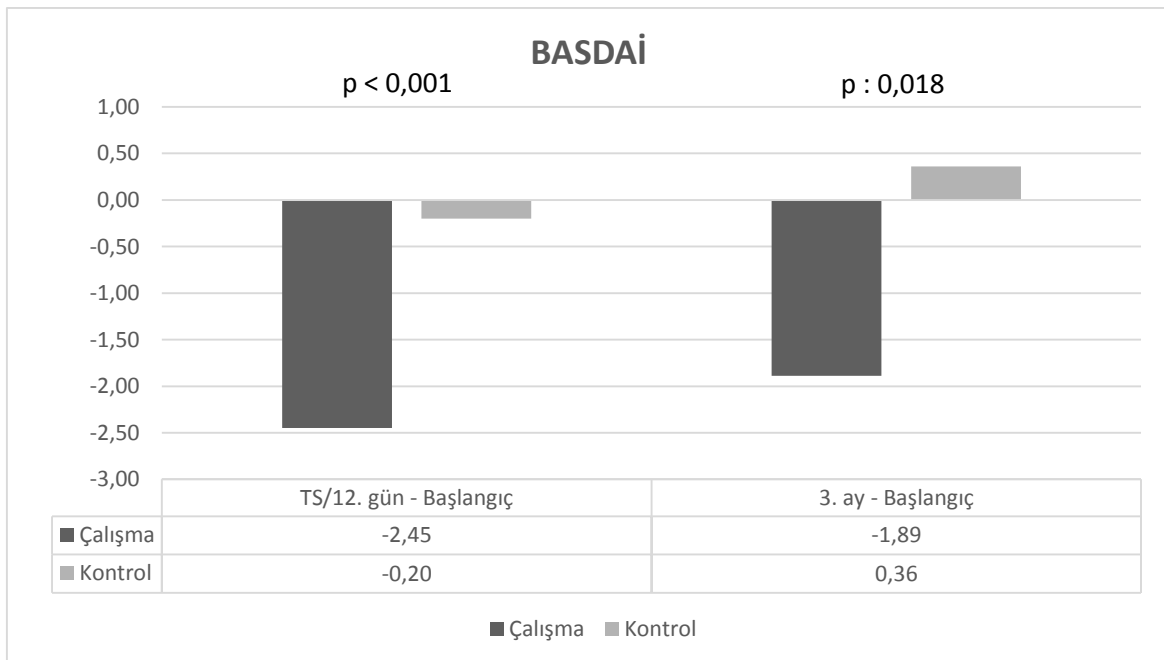
Her iki grubun zaman içindeki BASDAİ skoru değişimleri Grafik 4-7’te gösterilmiştir.

**Grafik 4-7: BASDAİ skorlarının başlangıç, tedavi sonu/12. gün ve 3. ay değişimi**



BASDAİ skorları açısından başlangıca göre farkların gruplar arası yapılan karşılaştırmasında tedavi sonrası/12. gün - tedavi öncesi/1. gün ve 3. ay - tedavi öncesi/1. gün değerlendirmelerinin her ikisinde çalışma grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Grafik 4-8).

**Grafik 4-8: BASDAİ skorlarının farklarının gruplar arası karşılaştırması**



#### 4.3.5 Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI)

Çalışma grubunda BASFI skorlarında; tedavi sonu ve 3. ay ölçümlerinde başlangıca göre iyileşme olsa da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma gözlenmemiştir (Tablo 4-18).

<b>Tablo 4-18: Çalışma grubunda BASFI skorlarının tedavi öncesi ile karşılaştırılması</b>							
<b>BASFI</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>Min</b>	<b>Maks</b>	<b>p*</b>
<b>Tedavi Öncesi</b>	15	3,39	2,97	1,70	0,23	9,40	
<b>Tedavi Sonrası</b>	12	3,03	2,45	2,60	0,38	7,43	0,241
<b>3. ay</b>	12	2,93	2,30	2,51	0,00	6,80	0,132

n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, SS: Standart Sapma  
\*: Başlangıca göre değerlendirmenin p değeri.

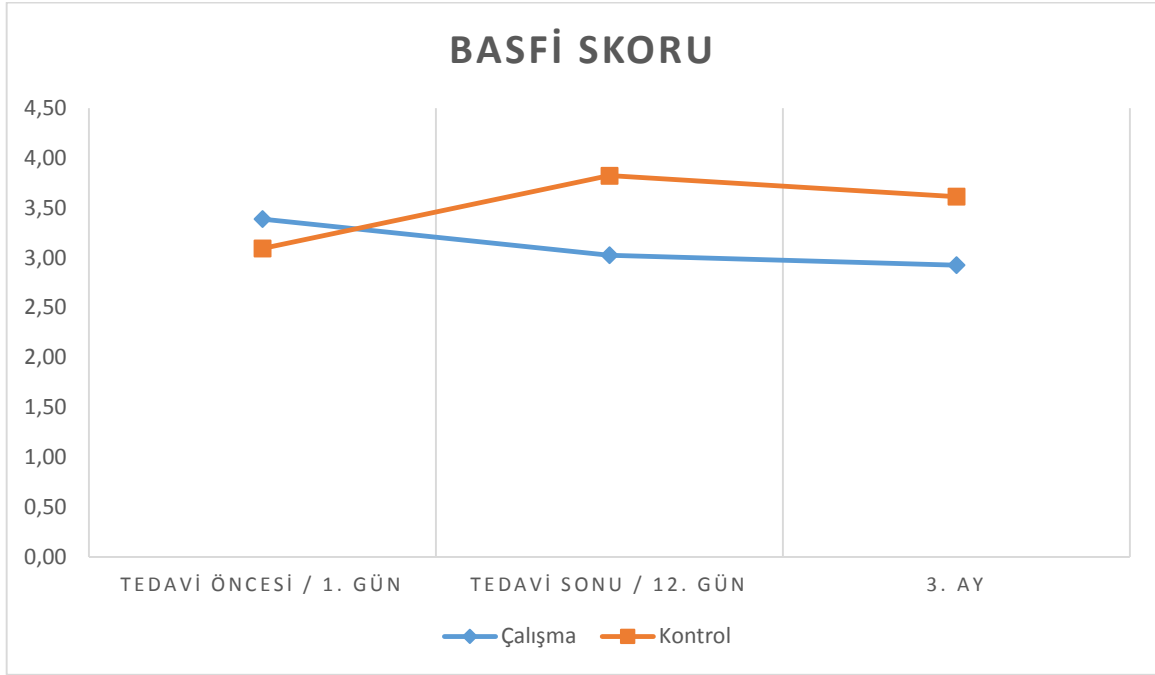
Kontrol grubunda BASFI skorlarında; 12. gün ve 3. ay ölçümlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4-19).

<b>Tablo 4-19: Kontrol grubunda BASFI skorlarının başlangıç ile karşılaştırılması</b>							
<b>BASFI</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>Min</b>	<b>Maks</b>	<b>p*</b>
<b>1. gün</b>	15	3,09	2,06	2,93	0,21	7,00	
<b>12. gün</b>	14	3,82	2,40	2,89	0,80	8,40	0,050
<b>3. ay</b>	12	3,61	2,10	2,90	0,77	7,14	0,124

n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, SS: Standart Sapma  
\*: Başlangıca göre değerlendirmenin p değeri.

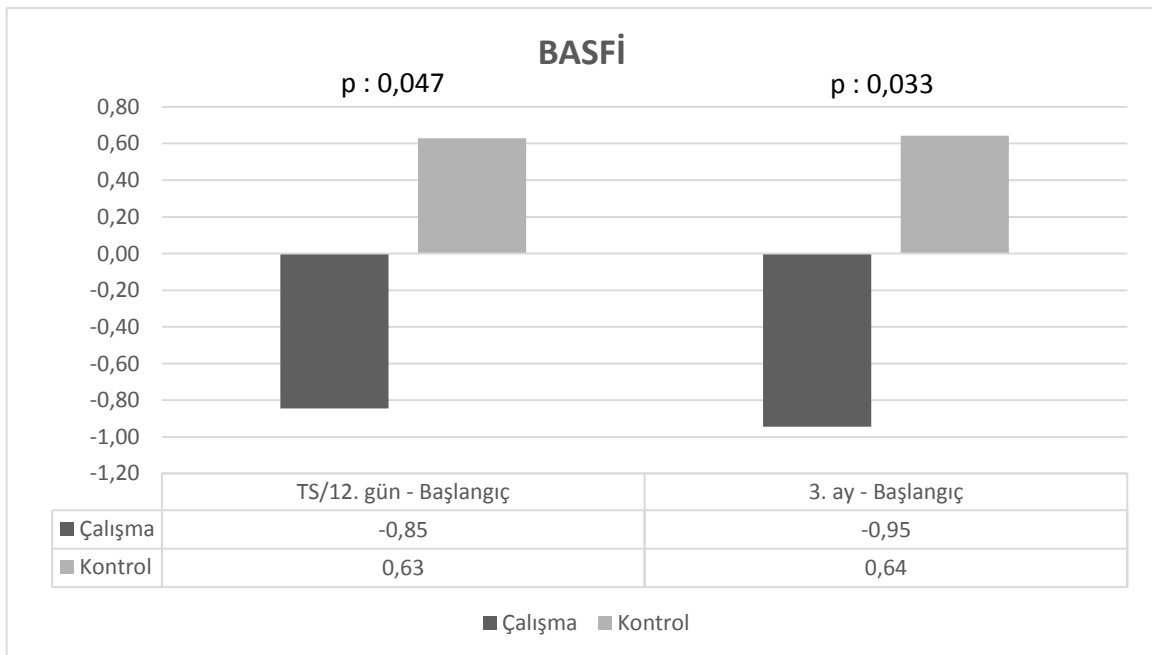
Her iki grubun zaman içindeki BASFİ skoru değişimleri Grafik 4-9’te gösterilmiştir.

**Grafik 4-9: BASFİ skorlarının başlangıç, tedavi sonu/12. gün ve 3. ay değişimi**



BASFİ skorları açısından başlangıca göre farkların gruplar arası yapılan karşılaştırmasında tedavi sonrası/12. gün - tedavi öncesi/1. gün ve 3. ay - tedavi öncesi/1. gün değerlendirmelerinin her ikisinde çalışma grubu lehine istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur (Grafik 4-10).

**Grafik 4-10: BASFİ skorlarının farklarının gruplar arası karşılaştırması**



#### 4.3.6 Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMİ)

Çalışma grubunda BASMİ skorlarında; tedavi sonunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. 3. ay ölçümlerinin başlangıçla karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4-20).

<b>Tablo 4-20: Çalışma grubunda BASMİ skorlarının tedavi öncesi ile karşılaştırılması</b>							
<b>BASMİ</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>Min</b>	<b>Maks</b>	<b>p*</b>
<b>Tedavi Öncesi</b>	15	7,47	2,20	7,00	5,00	12,00	
<b>Tedavi Sonrası</b>	12	7,17	2,33	7,00	5,00	11,00	0,039
<b>3. ay</b>	12	7,83	2,33	7,50	5,00	11,00	1,000

n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, SS: Standart Sapma  
\*: Başlangıca göre değerlendirmenin p değeri.

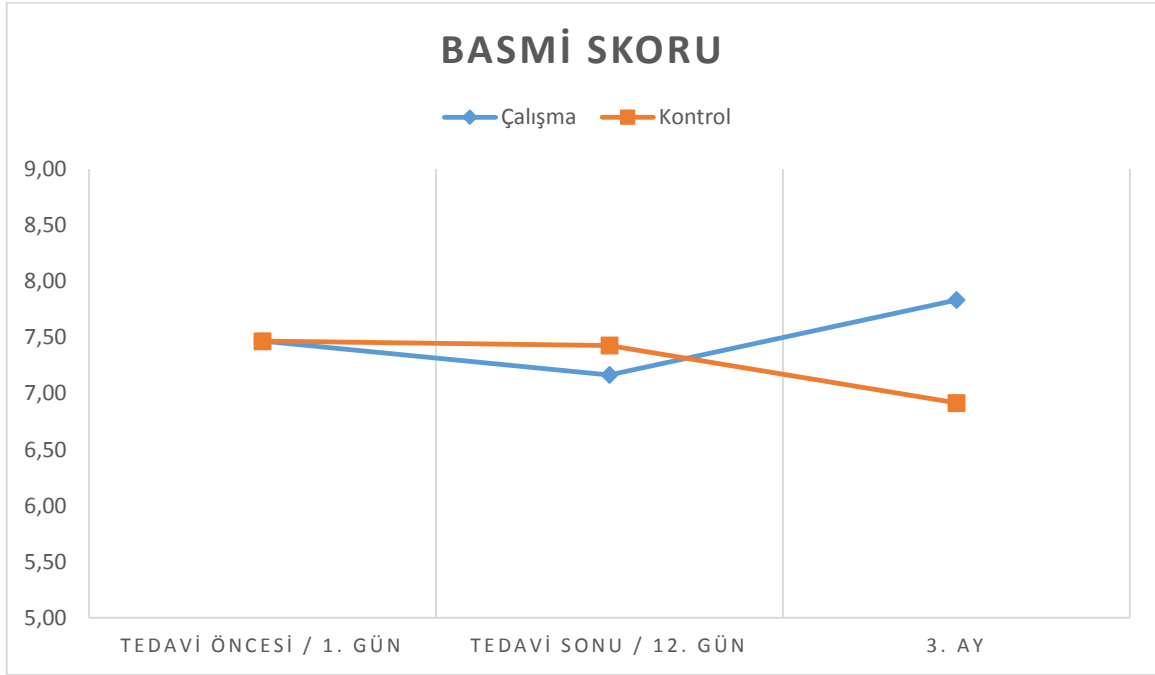
Kontrol grubunda BASMİ skorlarında; tedavi sonunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmezken, 3. ay ölçümlerinin başlangıçla karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (Tablo 4-21).

<b>Tablo 4-21: Kontrol grubunda BASMİ skorlarının başlangıç ile karşılaştırılması</b>							
<b>BASMİ</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>Min</b>	<b>Maks</b>	<b>p*</b>
<b>1. gün</b>	15	7,47	1,25	7,00	6,00	10,00	
<b>12. gün</b>	14	7,43	1,02	7,50	6,00	9,00	0,547
<b>3. ay</b>	12	6,92	1,08	7,00	5,00	9,00	0,039

n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, SS: Standart Sapma  
\*: Başlangıca göre değerlendirmenin p değeri.

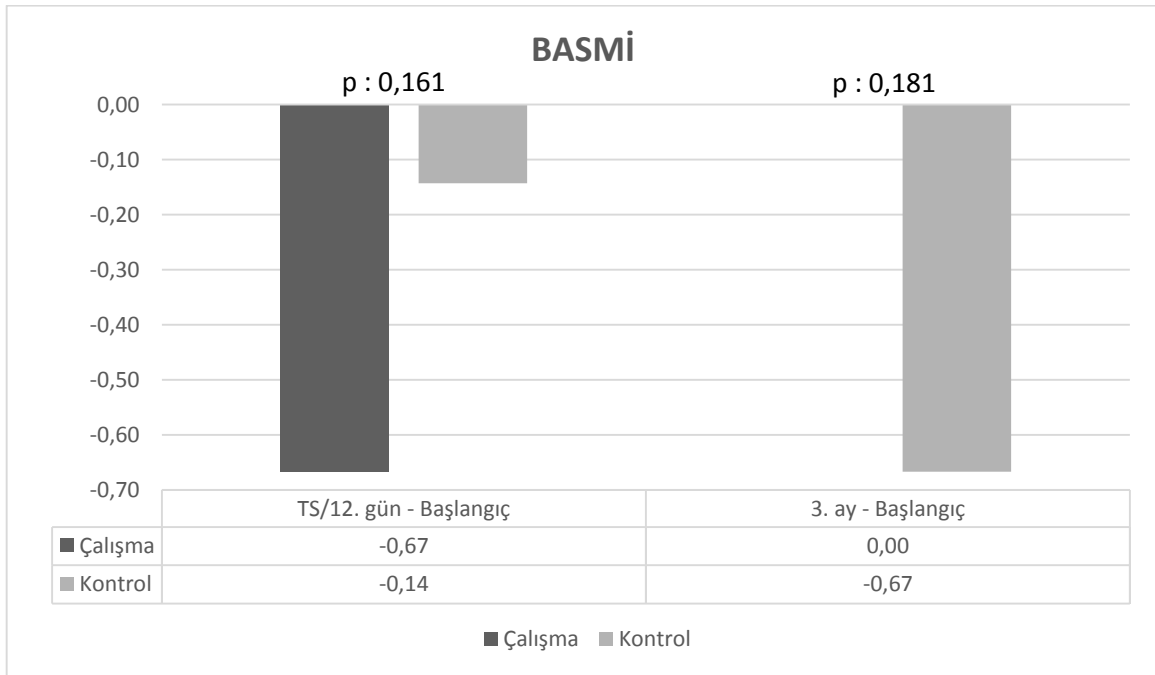
Her iki grubun zaman içindeki BASMİ skoru değişimleri Grafik 4-11’te gösterilmiştir.

**Grafik 4-11: BASMİ skorlarının başlangıç, tedavi sonu/12. gün ve 3. ay değişimi**



BASMİ skorları açısından başlangıca göre farkların gruplar arası yapılan karşılaştırmasında tüm değerlendirme zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Grafik 4-12).

**Grafik 4-12: BASMİ skorlarının farklarının gruplar arası karşılaştırması**



#### 4.3.7 IL-6 Düzeyi

Çalışma grubunda serum IL-6 düzeyinde; tedavi sonu ve 3. ay ölçümlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4-22).

<b>Tablo 4-22: Çalışma grubunda serum IL-6 düzeylerinin tedavi öncesi ile karşılaştırılması</b>							
<b>IL-6 Düzeyi</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>Min</b>	<b>Maks</b>	<b>p*</b>
<b>Tedavi Öncesi</b>	15	4,376	5,183	2,978	0,207	20,158	
<b>Tedavi Sonrası</b>	12	5,095	8,266	2,122	0,290	29,315	0,885
<b>3. ay</b>	12	4,596	7,768	2,029	0,452	28,346	0,804

n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, SS: Standart Sapma  
\*: Başlangıca göre değerlendirmenin p değeri.

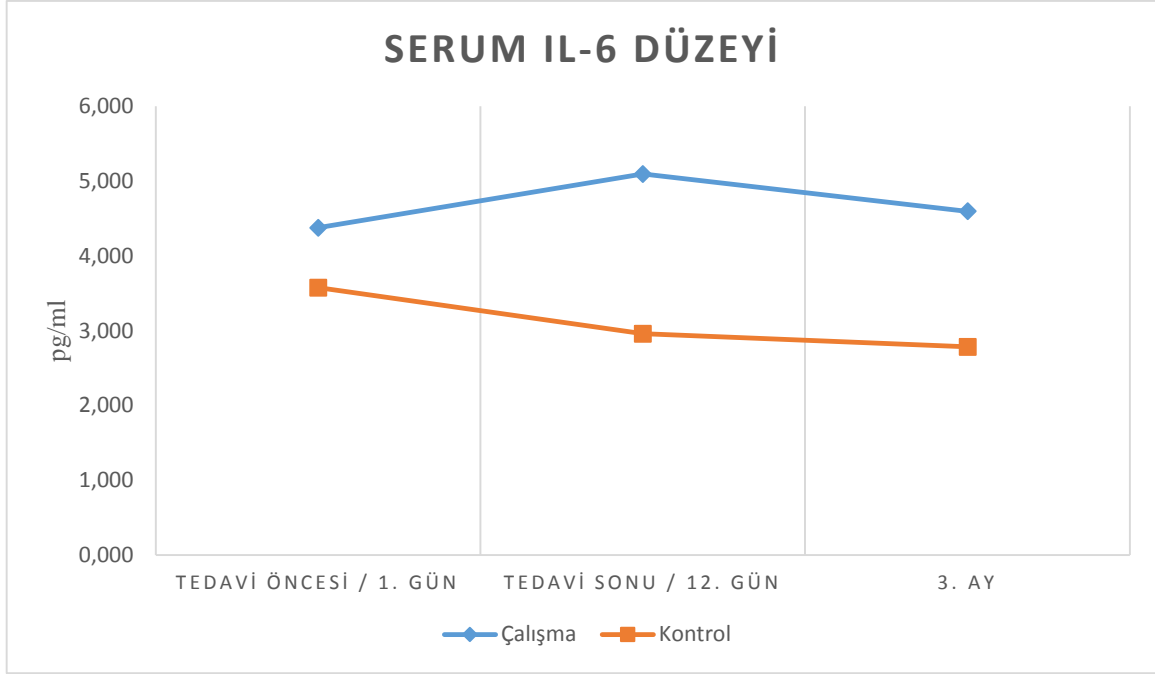
Kontrol grubunda serum IL-6 düzeyinde; 12. gün ve 3. ay ölçümlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4-23).

<b>Tablo 4-23: Kontrol grubunda serum IL-6 düzeylerinin başlangıç ile karşılaştırılması</b>							
<b>IL-6 Düzeyi</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>Min</b>	<b>Maks</b>	<b>p*</b>
<b>1. gün</b>	15	3,575	3,993	2,372	0,508	12,888	
<b>12. gün</b>	13	2,959	4,314	1,888	0,928	17,167	0,657
<b>3. ay</b>	12	2,784	2,931	1,980	0,249	8,662	0,618

n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, SS: Standart Sapma  
\*: Başlangıca göre değerlendirmenin p değeri.

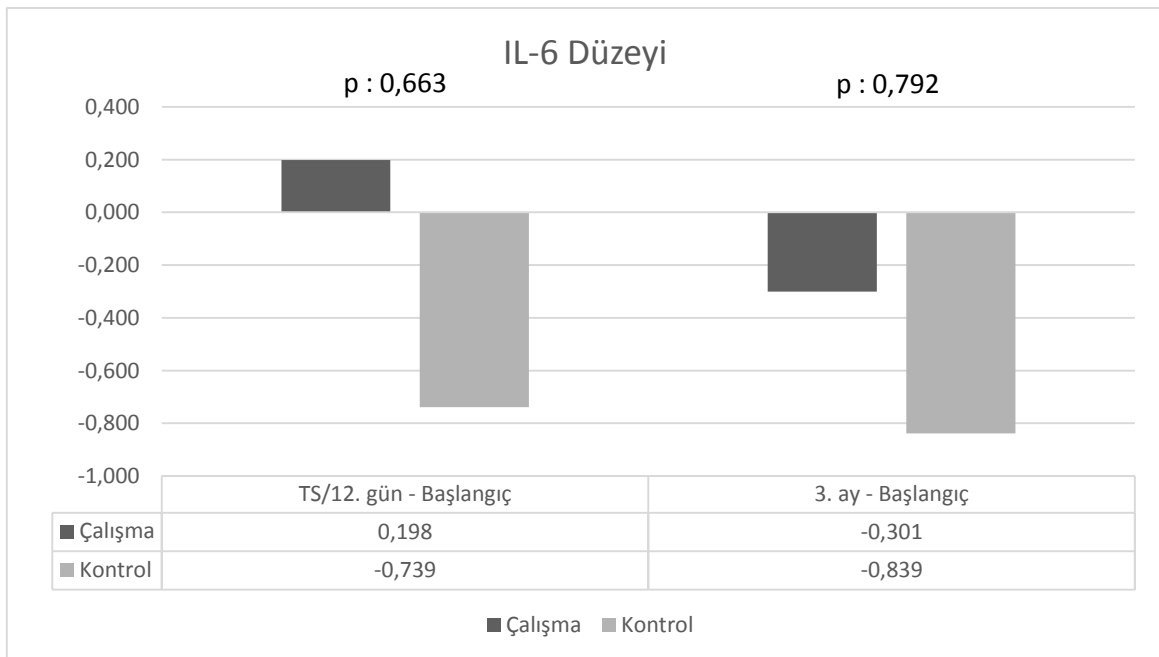
Her iki grubun zaman içindeki serum IL-6 düzeyi değişimleri Grafik 4-13'te gösterilmiştir.

**Grafik 4-13: Serum IL-6 düzeyinin başlangıç, tedavi sonu/12. gün ve 3. ay değişimi**



Serum IL-6 düzeyleri açısından başlangıca göre farkların gruplar arası yapılan karşılaştırmasında tüm değerlendirme zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Grafik 4-14).

**Grafik 4-14: Serum IL-6 düzeyi farklarının gruplar arası karşılaştırması**



#### 4.3.8 TGF-β1 Düzeyi

Çalışma grubunda serum TGF-β1 düzeyinde; tedavi sonu ve 3. ay ölçümlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4-24).

<b>Tablo 4-24: Çalışma grubunda serum TGF-β1 düzeylerinin tedavi öncesi ile karşılaştırılması</b>							
<b>TGF-β1 Düzeyi</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>Min</b>	<b>Maks</b>	<b>p*</b>
<b>Tedavi Öncesi</b>	15	1066,257	341,408	1002,306	426,950	1801,380	
<b>Tedavi Sonrası</b>	12	1083,709	229,678	1015,810	768,456	1398,736	0,908
<b>3. ay</b>	12	1191,205	248,007	1202,241	790,113	1735,921	0,455

n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, SS: Standart Sapma  
\*: Başlangıca göre değerlendirmenin p değeri.

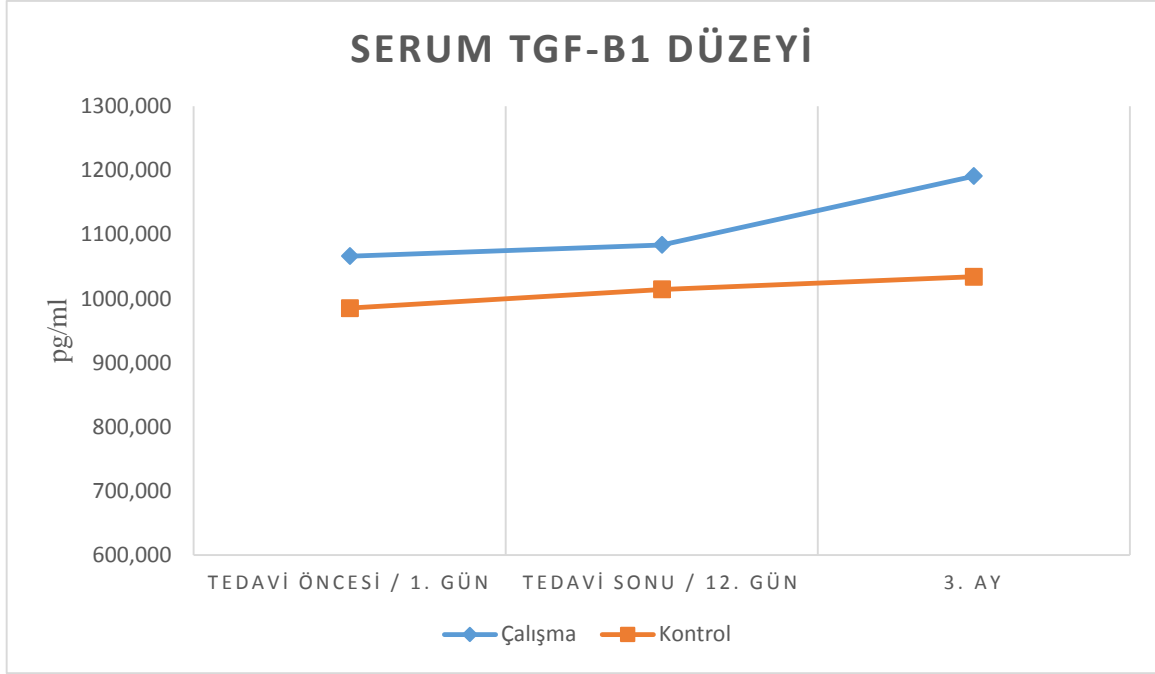
Kontrol grubunda serum TGF-β1 düzeyinde; 12. gün ve 3. ay ölçümlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4-25).

<b>Tablo 4-25: Kontrol grubunda serum TGF-β1 düzeylerinin başlangıç ile karşılaştırılması</b>							
<b>TGF-β1 Düzeyi</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>Min</b>	<b>Maks</b>	<b>p*</b>
<b>1. gün</b>	15	985,128	270,720	981,972	426,950	1389,903	
<b>12. gün</b>	13	1014,392	291,195	1032,622	505,369	1651,822	0,427
<b>3. ay</b>	12	1034,135	409,575	928,599	395,004	1885,989	0,737

n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, SS: Standart Sapma  
\*: Başlangıca göre değerlendirmenin p değeri.

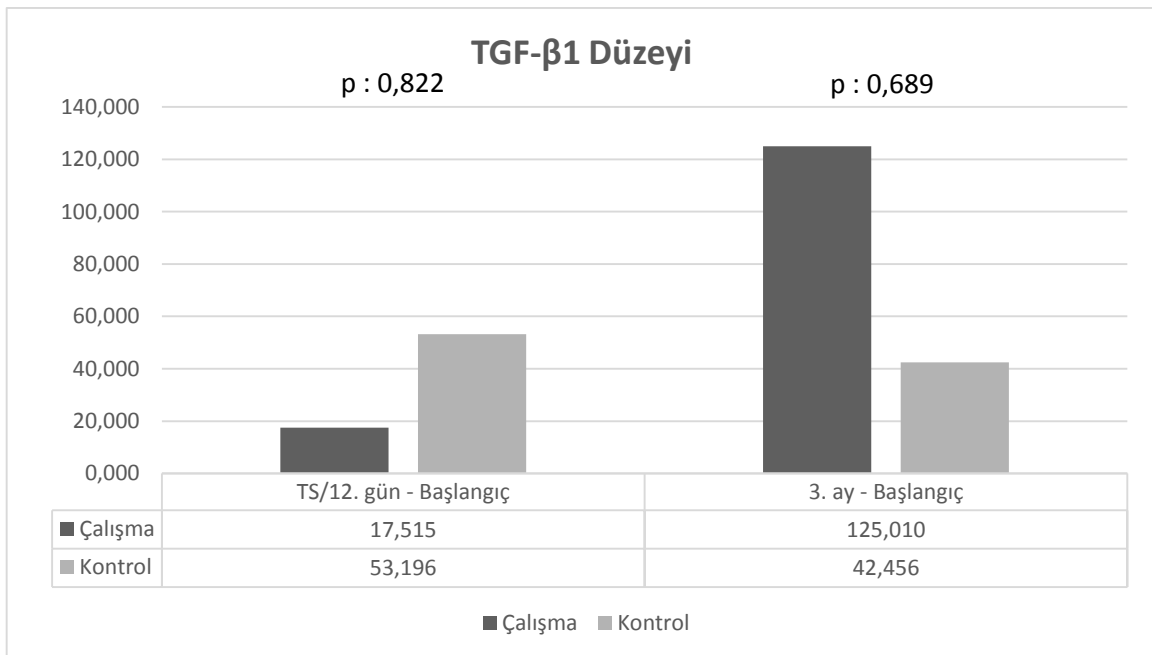
Her iki grubun zaman içindeki serum IL-6 düzeyi değişimleri Grafik 4-15'te gösterilmiştir.

**Grafik 4-15: Serum TGF-β1 düzeyinin başlangıç, tedavi sonu/12. gün ve 3. ay değişimi**



Serum TGF-β1 düzeyleri açısından başlangıca göre farkların gruplar arası yapılan karşılaştırmasında tüm değerlendirme zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Grafik 4-16).

**Grafik 4-16: Serum TGF-β1 düzeyi farklarının gruplar arası karşılaştırması**



## 5. TARTIŞMA

Ankilozan spondilit toplumda genç yaş erkek grubunda daha sık görülen, tedavi maliyeti yüksek bir hastalıktır. Kronik bir hastalık olması nedeniyle tedavi maliyeti yüksektir ve yaşam kalitesini etkilemektedir. Biyolojik DMARD tedavilerinin hastalıkta etkili olduğu bilinmekte olup tam remisyona sağlanmayan hastalar olabilmektedir. İlaç tedavilerinin ilaç dışı tedavilerle desteklenmesi önerilmektedir(6,67).

Prospektif, randomize, kontrollü, tek kör düzenlenen çalışmamız Modifiye New York Kriterlerini karşılayan AS tanısı almış ve biyolojik DMARD tedavisi almakta olan 40 hastayı kapsamaktadır. Bu çalışmada bu hasta grubunda rutin ilaç tedavilerine eklenen balneolojik tedavilerin (hidroterapi + peloidoterapi) ağrı, hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum üzerine ve serum sitokin değerlerine (IL-6 ve TGF- $\beta$ 1) etkisini araştırmak amaçlandı. Çalışmamızda rutin biyolojik DMARD tedavisi almakta olan hastalar randomizasyonla iki gruba ayrılıp çalışma grubuna rutin tedavilerine ek olarak hidroterapi ve tüm spinal bölgeye peloidoterapi uygulamasının etkileri araştırıldı. Kontrol grubundaki hastalara ise hidroterapi ve peloidoterapi uygulanmadı, aynı süreçte almakta oldukların rutin biyolojik DMARD tedavilerine devam ettiler.

Çalışma grubuna uygulanan ayaktan balneolojik tedavinin, klinik ölçeklerle etkinliği, serum IL-6 ve TGF- $\beta$ 1 değerlerine etkisi araştırıldı ve kontrol grubuyla karşılaştırmaları yapıldı. Klinik değerlendirmeler ağrı (VAS), hastanın global değerlendirmesi(VAS), doktorun global değerlendirmesi(VAS), BASDAİ, BASFİ, BSMİ ölçütleri ile yapıldı. Venöz kan örneklerinden serum IL-6 ve serum TGF- $\beta$ 1 düzeyleri bakıldı. Balneolojik tedavi sırasında tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek herhangi bir yan etki izlenmedi.

Çalışma grubunda ağrı, hasta global değerlendirmesi, doktor global değerlendirmesi ölçütlerinde tedavi sonunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme saptandı ve bu etkilerin 3. ayda devam ettiği görüldü. Yine çalışma grubunda BASDAİ skorlarında tedavi sonunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme saptandı ve bu etkinin 3. ayda devam ettiği görüldü. BASFİ indeksinde çalışma grubunda zamanla iyileşme görülse de istatistiksel anlamlılık düzeyinde azalma gözlenmedi. BSMİ indeksinde çalışma grubunda tedavi sonunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı, kontrol grubunda ise 3. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü. Serum IL-6 düzeyleri her iki grupta takiplerde anlamlı değişiklik göstermedi.

Serum TGF- $\beta$ 1 düzeyleri ise çalışma grubunda tedavi sonu ve 3. ay kontrolünde başlangıca göre artış göstermişti; fakat istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

Başlangıca göre farklar açısından gruplar arası karşılaştırma yapıldığında 3. ayda doktorun global değerlendirmesinde çalışma grubu lehine istatistiksel anlamlı üstünlük bulundu. BASDAİ ve BASFİ ölçütleri için tüm değerlendirme zamanlarında çalışma grubu lehine istatistiksel anlamlı üstünlük saptandı.

Tishler ve arkadaşlarının(94) yaptığı 14 AS hastasının katıldığı Tiberias kaplıcalarında yapılan bir çalışmada hastalar 2 hafta süreyle 38°C sıcaklıkta günlük 20 dakika süreyle termomineral su banyosu ve yine 20 dakika süreyle bel bölgesine 45°C sıcaklıkta peloid paket uygulaması şeklinde tedavi almışlardır. Bu çalışmaya egzersiz programı dâhil edilmemiştir. Değerlendirmeler tedaviden önce, tedavinin ilk haftasının bitiminde (1. hafta), tedavi sonunda (2. hafta), 4., 8. ve 12. haftalarda yapılmıştır. Sabah tutukluğu, modifiye Schober testi, göğüs ekspansiyon ölçümü, el-yer mesafesi ölçümü, -3 ve +3 arası bir skalada hastalık şiddetinin değerlendirildiği hasta global değerlendirmesi ile aynı skalada doktorun global değerlendirmesi ölçütleri kullanılmış ve modifiye Schober testi ile göğüs ekspansiyon ölçümü dışındaki parametrelerde tüm değerlendirme zamanlarında anlamlı düzelme görülmüştür(94). Bu çalışmada verilen tedavi protokolü bizim çalışmamızla benzer olup Tishler ve ark.'nın çalışmasında hastalar bir kaplıca otelinde tedavi almışlardır. Bizim çalışmamızda ise hastalara günlük rutinlerini bozmadan, ayaktan gidip geldikleri hastane ortamında tedavi verildi. Bu çalışmayla benzer şekilde tedavi protokolümüze egzersiz dâhil etmemiştik, hastalara herhangi bir egzersiz kısıtlaması da uygulanmadı. Sabah tutukluğunu da sorgulayan BASDAİ ölçütünde çalışma grubundaki anlamlı düzelme, hasta global değerlendirmesi, doktorun global değerlendirmesi ölçütlerindeki anlamlı değişimler açısından çalışmamızın sonuçları bu çalışma ile uyumludur.

Van Tubergen ve arkadaşlarının(95) yaptığı randomize, kontrollü çalışmada 120 AS hastası 3 gruba ayrılarak 1. gruba Avusturya, Bad Hofgastein'da, 2. gruba Hollanda, Thermaalbad Arcen'de 3 hafta boyunca spa-egzersiz tedavisi verilmiş. 3. grup ise kontrol grubu yapılarak haftalık fizik tedavi programına alınmıştır. 3 haftalık kür süresi bittikten itibaren tüm hastalar haftalık fizik tedavi programına devam etmişlerdir. Değerlendirmelerin 4., 16., 28. ve 40. haftalarda yapıldığı bu çalışmada 4. hafta değerlendirmesinde BASFİ ölçütünün spa tedavisi alan her iki grupta, hastanın global değerlendirmesinin 2. grupta anlamlı iyileşme gösterdiği saptanmıştır. 16. hafta değerlendirmesinde BASFİ, BASDAİ ve hasta global değerlendirmesi

ölçütleri 1. grup için anlamlı iyileşme göstermiş, BASFİ'deki iyileşmenin 28. haftada da devam ettiği görülmüştür(95). Farklı merkezlerde verilen tedavilerle, spa tedavileri eklenmiş gruplarda fonksiyonel indeks ve aktivite indekslerinde görülen anlamlı iyileşmelerin uzun süre devam ettiği görülmüştür. Bad Hofgastein'de tedavi alan grupta iyileşmelerin daha fazla olduğu ve daha uzun süre devam ettiği saptanmıştır. Aynı yazarların bu çalışmada uyguladıkları tedaviler için yaptıkları maliyet-etkinlik değerlendirmesinde, bu hasta grubu için yapılan balneolojik tedavilerin maliyet-etkin olduğu sonucuna varılmıştır(96). Bizim çalışmamızın da kısa ve uzun dönem sonuçları bu çalışmayla paraleldi. BASFİ, BASDAİ ölçütlerindeki değişimler için balneolojik tedavi alan çalışma grubu kontrol grubuna üstündü.

Codish ve arkadaşlarının(97) randomize kontrollü tek kör çalışmasında 28 AS hastası 2 gruba ayrılarak tedaviye alınmıştır. Tüm hastalar tedavi aldıkları 14 günü Ölüdeniz bölgesinde bir spa otelinde geçirmişlerdir. 14 hasta günlük olarak 20 dakika tüm vücuda 39-40°C'ye ısıtılmış peloid paket uygulaması, 20 dakika 36-37°C'de sülfürlü termomineral havuzda balneoterapi ve Ölüdeniz suyunda banyo tedavisi almışlardır. İkinci grup aynı bölgenin iklimatik faktörlerinden etkilenmiş fakat balneoterapi verilmemiştir. Değerlendirmeler tedavi öncesi, tedavi sonrası, 1. ve 3. ayda yapılmıştır. Her iki grupta da ağrı (VAS) değerlendirmesi ve BASDAİ ölçütleri tüm zamanlarda anlamlı iyileşme göstermiştir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmanın sonuçları bölgedeki iklimatik faktörlerin de tedavi edici etkiler açısından balneoterapi kadar önemli olduğunu düşündürmüştür(97). Balneoterapi ve peloid paket uygulamalarının dâhil olduğu bu çalışmada balneoterapi için sülfürlü su kullanılmış, aynı zamanda Ölüdeniz suyuyla banyo da tedaviye eklenmiştir. Bizim çalışmamızda ise balneolojik tedavi ısıtılmış çeşme suyu ile yapıldı, peloid paket ise tüm spinal bölgeye uygulandı. Gruplar arası karşılaştırmada bu çalışmanın aksine BASFİ ve BASDAİ ölçütleri için çalışma grubumuz kontrol grubuna üstün bulundu.

Yurtkuran ve arkadaşlarının(98) prospektif, tek kör çalışmasında 61 AS hastası randomizasyonla 3 gruba ayrılmıştır. Birinci gruba balneoterapi, ikinci gruba balneoterapi ve NSAİİ tedavisi, üçüncü gruba ise sadece NSAİİ tedavisi verilmiştir. Günlük 20 dakika, haftada 5 gün, 3 hafta boyunca olmak üzere 37°C sıcaklıkta termomineral suyla balneoterapi verilmiş, NSAİİ olarak ise 1000mg/gün naproksen kullanılmıştır. Tüm hastalara çalışma boyunca tekrarlamaları için günlük 20 dakika uygulayacakları postür ve solunum egzersizleri verilmiştir. Değerlendirmeler tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 6. ayda yapılmıştır. Yapılan değerlendirmelerde 3 grup arasında balneolojik tedavi alan birinci ve ikinci grup sadece NSAİİ

tedavisi alan gruba göre üstün bulunmuştur. Sadece NSAİİ tedavisi alan üçüncü grupta ağrı (VAS), sabah tutukluğu, oksiput-duvar mesafesi ve göğüs ekspansiyonu ölçütlerinde hem tedavi sonunda hem 6. ayda anlamlı iyileşme görülmüştür. Balneolojik tedavi alan iki grupta tedavi sonunda ağrı(VAS), sabah tutukluğu, hastanın global değerlendirmesi, oksiput duvar mesafesi, göğüs ekspansiyonu, el yer mesafesi ve Schober testi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düzelme göstermiştir. El yer mesafesi dışındaki ölçümlerde bu düzelmelerin 6 ay kontrolünde de devam ettiği görülmüştür(98). Ağrı ve hastanın global değerlendirmesi ölçütleri açısından çalışmamızın sonuçları bu çalışmayla uyumludur.

Altan ve arkadaşlarının(99) çalışmasında AS'li 60 hasta randomizasyonla 2 gruba ayrılmıştır. İlk gruba günlük 30 dakika, 3 hafta boyunca olmak üzere 39°C sıcaklıkta termomineral suyla balneoterapi verilmiştir. İkinci gruba ise balneoterapi verilmemiş, her iki gruba da günlük 30 dakika olmak üzere her gün uygulamaları istenen egzersiz programı verilmiştir. Değerlendirmeler tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 24 haftada yapılmıştır. Değerlendirmelerde ağrı, sabah tutukluğu, hasta global değerlendirmesi, doktorun global değerlendirmesi, BASDAİ, BASFİ, Dougados fonksiyonel indeksi, NHP, oksiput duvar mesafesi, çene manubrium mesafesi, göğüs ekspansiyonu, modifiye Schober testi kullanılmıştır. Birinci grupta çene manubrium mesafesi, NHP-sosyal izolasyon skoru, NHP-uyku skoru hariç diğer parametreler tedavi sonunda ve 24. haftada devam eden anlamlı düzelme göstermiştir. Tedavi sonunda BASDAİ, NHP-toplam skoru, NHP-ağrı skoru, NHP-fiziksel aktivite skoru, NHP-yorgunluk skoru, NHP-uyku skoru, doktorun ve hastanın global değerlendirmesi parametrelerindeki düzelmelerde balneoterapi grubu lehine anlamlı üstünlük saptanmıştır. 24. haftada ise modifiye Shober testi ve hastanın global değerlendirme parametreleri için balneoterapi grubu lehine anlamlı üstünlük saptanmıştır. Sadece egzersiz programı ile takip edilen grupta da metrik ölçekler de dâhil olmak üzere değerlendirmelerde anlamlı düzelmeler saptanmıştır(99). Bu çalışma rutin tedavilere ek olarak egzersizin faydalı olduğu, egzersizle birlikte balneolojik tedavi verilmesinin elde edilen iyileşmeyi artırdığı ve uzun dönemde de balneolojik tedavinin üstünlüğünü göstermiştir. BASDAİ, doktorun ve hastanın global değerlendirmesi ölçütlerinde çalışmamızın sonuçları bu çalışmayla uyumludur.

Yurtkuran ve ark.(98) ile Altan ve ark.(99) çalışmalarında metrik ölçümlerde tüm gruplarda iyileşme görülmüştü ve tüm gruplar egzersiz programlarına da dâhildiler(98,99). Metrik ölçümler bizim çalışmamızda ayrı olarak değerlendirilmemiş, BASMİ skoru ile ortak olarak değerlendirilmiş ve çalışma grubunda tedavi sonundaki değerlendirme hariç anlamlı

değişim saptanmamıştır. Bu sonuçlar bizim çalışmamızdaki tedavi süresi, hasta sayısı ve tedavi programına egzersizin dâhil edilmemiş olmasıyla ilgili olabilir.

Shehata ve arkadaşlarının(10) retrospektif çalışmasında Badgastein Avusturya'da tedavi alan 83 AS hastası çalışmaya dâhil edilmiştir. Kontrol grubu olarak aynı yerde tedavi alan 10 bel ağrısı hastası ve buradaki tedavilere katılmadan kendi tedavilerine devam eden 10 farklı AS hastası dâhil edilmiştir. Hastaların tedavisine radon konsantrasyonu 4.5 nCi/L olan Heilstollen maden galerilerinde 3-4 hafta süre içinde her seferinde 1 saat boyunca kalacakları şekilde toplamda 9-12 kez speleoterapi eklenmiştir. İhtiyaçlarına göre tüm hastalar egzersiz, fizyoterapi, hidroterapi ve masaj tedavisi almışlardır. Çalışma sonunda yapılan ölçümlerde TGF-β1 seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür. Tedavi grubunda hem total hem aktif TGF-β1 düzeylerinde anlamlı artış, bel ağrısı grubunda sadece aktif TGF-β1 düzeyinde anlamlı artış saptanmıştır. AS'li hasta grubunda aktif TGF-β1 düzeyi 14 kat, bel ağrısı grubunda ise 1,4 kat artış göstermiştir. 10 AS hastasından oluşan kontrol grubunda ise anlamlı değişiklik görülmemiştir. Ağrının azalması ve TGF-β1 seviyesindeki artış arasında korelasyon ve TGF-β1 artışı ile CRP azalması arasında ters korelasyon görülmüştür(10). Bu çalışmada TGF-β1'in antiinflamatuvar özellikleri vurgulanmış ve tedaviye biyolojik cevapta rol oynayabileceği düşünülmüştür. İn vitro ve in vivo çalışmalarda radon maruziyeti, hipertermi ve fiziksel egzersizin TGF-β1 artışını sağladığı gösterilmiştir(10). Bizim çalışmamız prospektif, randomize kontrollü olarak planlandı. Klinik ölçeklerde anlamlı düzelmeler saptanmasına rağmen TGF-β1 düzeylerinde artış olsa da istatistiksel anlamlılık düzeyinde değildi. Bu sonuçlar çalışmamıza katılan kişi sayısının TGF-β1 farkını göstermek için nispeten yetersiz olmasına bağlanabilir.

Geçmen ve arkadaşlarının(100) çalışmasında 69 AS hastası randomizasyonla iki gruba ayrılmış, çalışma grubuna rutin ilaç tedavilerine ek olarak 25-28°C'de radonlu termominerali su havuzunda 15 gün boyunca günde 30'ar dakikalık 2 seans olacak şekilde toplamda 30 seans balneoterapi verilmiştir. Kontrol grubundaki hastalar balneolojik tedavi almadan sadece rutin ilaç tedavilerine devam etmişler. Değerlendirmeler tedavi öncesi ve 1. ayda ağrı (VAS), hastanın ve doktorun global değerlendirmesi(VAS), BASDAİ, BASFİ, BASMİ, el-yer mesafesi, göğüs ekspansiyonu, gece ağrısı, sabah tutukluğu, servikal ağrı, dorsal ağrı, lomber ağrı ve Short Form 36 (SF-36) ile yapılmıştır. Aynı değerlendirmelerde serum IL-17, IL-23 ve TGF-β1 düzeyleri de bakılmıştır. Balneoterapi alan grupta ağrı, hasta global değerlendirmesi, servikal ağrı, dorsal ağrı, lomber ağrı, gece ağrısı, sabah tutukluğu, BASDAİ, BASMİ, el-yer

mesafesi, göğüs ekspansiyonu ve SF-36'nın bazı alt parametrelerinde (emosyonel durum, vitalite, genel sağlık değerlendirmesi) anlamlı düzelmeler görülmüştür. Yine bu grupta serum TGF-β1 düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır. Gruplar karşılaştırıldığında servikal ağrı, dorsal ağrı, lomber ağrı, gece ağrısı, BASMİ, SF-36'nın emosyonel durum ve vitalite alt parametreleri ve serum TGF-β1 düzeyleri açısından balneoterapi grubu lehine anlamlı üstünlük saptanmıştır. Antiinflamatuvar sitokin olarak TGF-β1 artışının tedavi cevabıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür(100). Bizim çalışmamızda klinik ölçeklerle (ağrı, hasta global değerlendirmesi ve BASDAİ) değerlendirmelerde sonuçlarımız bu çalışmayla uyumludur. TGF-β1 düzeyleri balneolojik tedavi verdiğimiz grupta zamanla artış göstermişti; fakat istatistiksel anlamlılık bulunmamıştı. Tedavi bitimi ve 3. aydaki durumu da değerlendirmiş olmamız açısından bu çalışmaya kıyasla daha uzun dönemde balneolojik tedavi etkinliğini gösterdik.

Alev Alp ve arkadaşlarının(101) çalışmasında 48 AS'li hasta randomizasyonla iki gruba ayrılmış, birinci gruba egzersizle birlikte günde 1 defa 20 dakika, haftada 5 kez, 3 hafta süreyle 38°C termomineral suyla balneoterapi, ikinci gruba egzersizle birlikte günde 1 defa 20 dakika, haftada 5 kez, 3 hafta süreyle 38°C ısıtılmış çeşme suyu ile tedavi verilmiştir. Tüm hastalara günde 20 dakika solunum ve postür egzersizlerini tekrarlamaları için ev programı verilmiştir. Değerlendirmeler tedavi öncesi ve 3 ay sonrasında yapılmıştır. BASDAİ, BASFİ, Dougados fonksiyonel indeksi, NHP-ağrı skoru, hastanın global değerlendirmesi, göğüs ekspansiyonu, Schober testi parametrelerinin düzelmesinde birinci grup lehine anlamlı üstünlük saptanmıştır(101). Bu çalışmada sunulan tablolarda grup içinde her iki grupta ölçeklerde düzelme görülse de istatistiksel değerlendirmeden bahsedilmemiştir. Termomineral suyla uygulamanın ısıtılmış çeşme suyuna üstünlüğü gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda balneolojik tedavi olarak ısıtılmış çeşme suyu ve peloid paket uygulaması kombine edilmiştir. BASDAİ ve BASFİ ölçütleri açısından sonuçlarımız bu çalışmayla uyumludur.

Takinacı ve arkadaşlarının(102) çalışmasında 40 AS'li hasta randomizasyonla iki gruba ayrılmış ve birinci gruba 3 hafta süreyle haftada 5 gün olacak şekilde 38°C'de termal su banyosu, ardından lomber bölgeye 45°C sıcaklıkta 20 dakika peloid paket uygulaması yapılmıştır. İkinci gruptaki hastalar ise fizyoterapist eşliğinde 3 hafta süreyle haftada 5 günlük grup egzersiz programına dâhil edilmiştir. Her iki gruba da ilk 3 haftadan sonra aynı egzersizleri içeren broşürler verilmiş ve hastalardan egzersizlere evde devam etmeleri istenmiştir. Değerlendirmeler tedavi öncesi, tedavi sonrası, 3. ve 6. ayda ağrı(VAS), hasta global

değerlendirmesi(VAS), doktorun global değerlendirme(VAS), BASFİ, BASDAİ, BASMİ, Schober testi, el-yer mesafesi, art kafa mesafesi, göğüs ekspansiyonu ölçümleri ile yapılmıştır. Balneolojik tedavi alan grupta ağrı, hastanın global değerlendirme, doktorun global değerlendirme, göğüs ekspansiyonu ölçütlerinde tedavi sonunda anlamlı iyileşme saptanmış ve hastanın global değerlendirme dışındaki iyileşmelerin 6. aya kadar devam ettiği görülmüştür. Yine birinci grupta BASDAİ ölçütünde 3. ayda, BASMİ ölçütünde 3. ve 6. ayda anlamlı düzelme saptanmıştır. İkinci grupta ise hastanın global değerlendirme, doktorun global değerlendirme, BASDAİ, BASMİ, el-yer mesafesi ve göğüs ekspansiyonu ölçütlerinde tedavi sonunda anlamlı iyileşme saptanmış ve BASDAİ dışındaki iyileşmelerin 6. aya kadar devam ettiği görülmüştür(102). Takinacı ve ark.(102) çalışmasında birinci gruba uygulanan balneolojik tedavilerle bizim tedavi protokolümüz benzerdir ve aynı merkezde uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda balneolojik tedavi verdiğimiz grupta ağrı, hastanın global değerlendirme, doktorun global değerlendirme ve BASDAİ ölçütleri açısından sonuçlarımız bu çalışmayla uyumludur.

Tarner ve arkadaşlarının(103) yapmış olduğu bir çalışmada AS hastaları ve sağlıklılardan oluşan kontrol grubunda tüm vücut seri sıcak banyolarının sitokinler üzerinde etkisi araştırılmıştır. Tüm katılımcılar 9 seans tedavi almışlardır. Uygulamada 36°C'lik su sıcaklığı ile başlanıp her 5 dakikada bir 1°C artırılarak 40°C'ye yükseltilip bu sıcaklık dil altı vücut sıcaklığı 38,5 dereceye gelecek şekilde muhafaza edilmiş ve sonrasında su sıcaklığı her 5 dakikada bir 1°C düşürülerek başlangıç seviyesine getirilmiştir. Uygulamada ortalama 50 dakika hipertermi sağlanmıştır. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeyleri 9. seansta tedavi öncesi, sonraki 1., 6. ve 24. saat sonlarında ölçülmüştür. Başlangıçta bu inflamatuvar sitokinler AS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. AS'li hasta grubunda tedavi yanıtı olarak özellikle 6. ve 24. saatte yapılan ölçümlerde her üç sitokin için de istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır. Kontrol grubunda sitokinlerde zamanla azalma görülse de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir(103). Bu çalışmada hiperterminin IL-6 düzeylerinin düşmesinde etkili olabileceği gösterilmiş olsa da bizim çalışmamızda IL-6 düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamıştır. Bu çalışmada anti-TNF tedavi alan hasta bulunmamakla birlikte bazal IL-6 seviyesi AS hastalarında 12,57 $\pm$ 3,12 pg/ml, sağlıklı kontrollerde 1,25 $\pm$ 1,14 pg/ml idi(103). Bizim çalışma grubumuzda bazal IL-6 seviyesi 4,38 $\pm$ 5,18 pg/ml, kontrol grubumuzda ise 3,58 $\pm$ 3,99 pg/ml olup Brandt ve ark.'nın çalışmasındaki infliximab tedavisi sonrası IL-6 seviyeleriyle uyumluydu(104). IL-6 düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu ve anti-TNF tedavi ile düştüğü de

gösterilmiştir(104,105). Çalışmamızda bazal IL-6 seviyelerinin Tarner ve ark.'nın çalışmasına kıyasla daha düşük bulunması hastaların anti-TNF tedavi alıyor olmasına bağlanabilir. IL-6 seviyelerinde anlamlı değişiklik olmamasında bazal seviyenin düşük olması, tüm hastaların anti-TNF tedavi altında olması, immersiyon uygulama sıcaklığımızın 37°C olması ve peloid paket uygulamasının spinal bölgeye sınırlı olması etkili olabilir.

Aydemir ve arkadaşlarının(106) çalışmasında 28 AS'li hastaya günlük 30 dakika, haftada 5 gün, 3 hafta boyunca olmak üzere 37°C'de balneoterapi ve su içi egzersiz uygulanmıştır. Değerlendirmeler tedavi öncesi ve tedaviden 1 ay sonra yapılmıştır. Balneoterapi sonrası BASDAİ ve global indekste azalma olsa da istatistiksel anlamlılık bulunmamış, BASFİ skorlarında anlamlı değişiklik saptanmamış, BASMİ skorlarında ise istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterilmiştir(106). Bu çalışmada bizim çalışmamızdakinin aksine anti-TNF tedavi alan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise anti-TNF tedavi altındaki hastaların da balneolojik tedavilerden yararlanabileceği ve balneolojik tedavilerin klinik düzelmeye katkı sağlayabileceği gösterilmiştir.

AS'li 107 hastanın dâhil edildiği randomize kontrollü bir başka çalışmada hastalar 4 haftalık bireysel ve grup egzersizleri, masaj, elektroterapi ve termal tedavileri içeren bir rehabilitasyon programına alınmışlardır. Bir grup Norveç'te kalarak programa uymuş, diğer grup ise Akdeniz ülkelerinde Karadağ'daki Igalo Enstitüsü veya İzmir'deki Balçova Termal kaplıca merkezinde tedavi almıştır. Akdeniz ülkelerinde uygulanan tedavilerde termomineral suyla balneoterapi kullanılmıştır. Değerlendirmeler tedavi öncesi, 4., 16. ve 28. haftalarda yapılmıştır. Hasta global değerlendirmesi, ağrı, sabah tutukluğu, BASFİ, BASDAİ ve spinal mobilite ölçümlerinin çoğunda her iki grupta anlamlı düzelmeye saptanmıştır. Gruplar arası karşılaştırmada Akdeniz ülkelerinde tedavi alan grup lehine anlamlı üstünlük görülmüştür. Uygulama merkezleri arasında tam bir standardizasyon sağlanamadığı ve balneoterapinin Akdeniz ülkelerinde daha kapsamlı uygulandığı belirtilmiş, etkinlikteki üstünlüğün buna ve bölgenin istikrarlı sıcak iklimine bağlanabileceği düşünülmüştür(107). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da balneolojik tedavi alan grupta ağrı, BASDAİ ve BASFİ ölçütlerinde anlamlı iyileşmeler mevcuttu.

Ciprian ve arkadaşlarının(8) prospektif çalışmasında anti-TNF tedavisi almakta olan 30 AS'li hasta randomizasyonla iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruba Montegrotto Terme, Padova-İtalya'da 2 haftada toplam 10 seans 15 dakika süreyle 40-45°C peloid paket uygulaması ve 10 dakika süreyle 37-38°C termomineral suyla immersiyon ve sonrasında su içi egzersiz

(fizyoterapist eşliğinde 32-34°C izotermal havuzda 1 saat süreyle) uygulanmıştır. Kontrol grubundaki hastalar ise rutin ilaç tedavilerine devam etmişlerdir. Bu çalışmada NSAİİ'lerin veya kortikosteroidlerin kullanımına izin verilmemiş ve lüzum halinde oral parasetamol alınmasına izin verilmiştir. Değerlendirmeler tedavi öncesi, tedavi bitimi, 3. ay ve 6. ayda yapılmıştır. BASFİ, BASDAİ, BASMİ, ağrı (VAS), HAQ ölçütleri kullanılmıştır. Anti-TNF tedavilerine ek olarak kaplıca tedavisi ve egzersiz uygulanan birinci grupta BASMİ ölçümlerinde tedavi sonu ve üçüncü ayda, BASDAİ skorunda tedavi sonunda, ağrı (VAS) değerlendirmesinde 3. ve 6. ayda, BASFİ ve HAQ skorlarında tüm değerlendirme zamanlarında anlamlı düzelme görülmüştür. Kontrol grubunda ise anlamlı değişiklik saptanmamıştır(8). Çalışmamız için ilham kaynaklarından olan bu çalışmada balneoterapi ve peloid paket uygulaması kombine edilmiş, ardından su içi egzersiz de uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise tedavi protokolüne egzersiz programı dâhil edilmemiştir. Çalışmamızın sonuçları bu çalışmayla uyumludur. Egzersizle birlikte uygulandığındaki pozitif etkiler göz ardı edilmemekle birlikte hastane ortamında, egzersiz dâhil edilmeksizin yapılan balneolojik tedavi ve peloidoterapi uygulamasının bu hasta grubunda etkin olduğu çalışmamızda gösterilmiştir.

Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji uzmanı hekimlerin balneoterapi, balneolojik tedavi ve peloidoterapi uygulamalarında yetkin olmaları ve çalıştıkları merkezlere bu tedavileri kazandırmaları ülkemiz için önem arz etmektedir. Ülkemizde Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji uzmanı hekim sayısı arttıkça bu tedaviler daha yaygın bir şekilde kullanılabilir, hastaların farklı merkezlerde daha kolay bir şekilde balneolojik tedavilere ulaşma imkânı olacaktır. Tedaviye ulaşım tedaviye uyumu da artırmaktadır. Balneolojik kaynaklar açısından zengin bir coğrafyaya sahip ülkemiz için bu tedavilerin uygulanabileceği merkezlerin artması beklentimiz dâhilindedir.

Kaplıca tedavileri etkinliği bilinen fakat çoğunlukla ikamet yerinden uzağa seyahat ve sadece bu tedavi için özel haftalar ayırma ihtiyacı olan tedavilerdir. Kaplıca tedavilerinin etkinliğinde ortam değişimi, gidilen bölgenin iklimik faktörleri gibi olumlu etkiler sunan birçok ilave faktör mevcuttur. Çalışmamızda uygulanan şekliyle hastane ortamında, hastaların günlük rutinlerini aksatmadan günlük yaklaşık 1 saatini ayırarak balneolojik tedavi alma imkânı sağlanmıştır. Bu yöntemde ilave faktörler olmadan yalnızca balneolojik tedavi ve peloidoterapi tedavisinin etkinliğini değerlendirme şansı da sağlanmıştır. Uyguladığımız balneolojik tedaviler hastalar için yan etkisi düşük, maliyet etkin ve ilaç dışı tedavi seçenekleridir.

AS tedavisinde semptomların hafifletilmesi ve fonksiyonel kapasiteyi korumak, hastalık aktivitesinin kontrol altında tutulması amaçlarına uygun olarak NSAİİ ve anti-TNF tedaviler güvenle uygulanmakta olup ilaç veya doz değişim ihtiyacı olan, düzenli tedaviye rağmen semptomların devam edebildiği, tam iyilik hali sağlanamayan hastalar olabilmektedir. İlaç tedavilerinin ilaç dışı tedavilerle desteklenmesi önerilmekte olup balneolojik tedavi modaliteleri de AS'li hasta grubunda etkinliği farklı çalışmalarla kanıtlanmış ilaç dışı tedavilerdir. Çalışmamızın sonuçları önceki çalışmalara paralel olarak; çalışmamızdaki tedavi protokolünün anti-TNF tedavi altında semptomları tamamen gerilemeyen hastalar için de ilaç tedavisine yardımcı, yararlı ve güvenilir bir yöntem olarak tedavi yönetiminde kullanılabileceğini desteklemektedir.



## KAYNAKLAR

1. Arasıl T. Ankilozan Spondilit. In: Beyazova M, Kutsal Y, editors. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 3rd ed. Güneş Tıp Kitabevleri; 2016. p. 1833–53.
2. Dean LE, Jones GT, Macdonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatol (United Kingdom)* [Internet]. 2014 Apr [cited 2020 Nov 9];53(4):650–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24324212/>
3. Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis [Internet]. Vol. 6, Nature Reviews Rheumatology. Nat Rev Rheumatol; 2010 [cited 2020 Nov 9]. p. 399–405. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20517295/>
4. Reveille JD. Biomarkers for diagnosis, monitoring of progression, and treatment responses in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2015 Jun 28 [cited 2020 Nov 9];34(6):1009–18. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-015-2949-3>
5. Maksymowych WP. Biomarkers for diagnosis of axial spondyloarthritis, disease activity, prognosis, and prediction of response to therapy [Internet]. Vol. 10, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2019 [cited 2020 Nov 9]. p. 305. Available from: </pmc/articles/PMC6416369/?report=abstract>
6. Van Der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van Den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2020 Nov 9];76(6):978–91. Available from: <http://ard.bmj.com/>
7. Cozzi F, Ciprian L, Carrara M, Galozzi P, Zanatta E, Scanu A, et al. Balneotherapy in chronic inflammatory rheumatic diseases—a narrative review [Internet]. Vol. 62, International Journal of Biometeorology. Springer New York LLC; 2018 [cited 2020 Nov 9]. p. 2065–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30276474/>
8. Ciprian L, Lo Nigro A, Rizzo M, Gava A, Ramonda R, Punzi L, et al. The effects of combined spa therapy and rehabilitation on patients with ankylosing spondylitis being treated with TNF inhibitors. *Rheumatol Int* [Internet]. 2013 Jan 27 [cited 2020 Nov 9];33(1):241–5. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-011-2147-9>

9. Karagülle MZ. Kaplıca Tedavisi, Balneoterapi, Peloidoterapi, Hidroterapi. In: Beyazova M, Kutsal Y, editors. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 3rd ed. Güneş Tıp Kitabevleri; 2016. p. 897–912.
10. Shehata M, Schwarzmeier JD, Hilgarth M, Demirtas D, Richter D, Hubmann R, et al. Effect of combined spa-exercise therapy on circulating TGF- $\beta$ 1 levels in patients with ankylosing spondylitis. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2006 May [cited 2020 Nov 9];118(9–10):266–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16810484/>
11. Arasıl T. Spondiloartropatiler. In: Beyazova M, Kutsal YG, editors. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 3rd ed. Güneş Tıp Kitabevleri; 2016. p. 1853–63.
12. Kalyoncu U, Kiraz S. Spondiloartrit Giriş ve Tanımında Yenilikler. *Türkiye Klin Romatoloji*. 2015;8(1):1–5.
13. Healy PJ, Helliwell PS. Classification of the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(4):395–9.
14. Pelechas E, Kaltsonoudis E, Voulgari P V., Drosos AA. Ankylosing Spondylitis. In: Illustrated Handbook of Rheumatic and Musculo-Skeletal Diseases. Springer; 2019. p. 121–40.
15. Çetin P, Dilek S, İsmail S. Aksiyal Spondiloartrit. *Türkiye Klin Romatoloji*. 2015;8(1):24–31.
16. Haslock I. The spondarthritides. In: Therapeutics in Rheumatology [Internet]. Springer US; 1986 [cited 2020 Nov 11]. p. 358–77. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4899-2883-2\\_12](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4899-2883-2_12)
17. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol*. 2008;35(2).
18. Yenil O, Usman ON, Yassa K, Uyar A, Agbaba S. Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. III. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men of 20-22 years. *Z Rheumatol* [Internet]. 1977 Sep 1 [cited 2020 Nov 11];36(9–10):294–8. Available from: <https://europepmc.org/article/med/303850>
19. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis [Internet]. Vol. 369, Lancet. Elsevier; 2007 [cited 2020 Nov 11]. p. 1379–90. Available from: [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
20. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic

- susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2000 [cited 2020 Nov 11];59(11):883–6. Available from: [www.annrheumdis.com](http://www.annrheumdis.com)
21. Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, Inman RD, Haroon N. Pathogenesis of ankylosing spondylitis-recent advances and future directions. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2017;13(6):359–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2017.56>
  22. Sharip A, Kunz J. Understanding the pathogenesis of spondyloarthritis [Internet]. Vol. 10, *Biomolecules*. MDPI AG; 2020 [cited 2020 Nov 11]. p. 1–20. Available from: [/pmc/articles/PMC7588965/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3488965/)
  23. Pedersen SJ, Maksymowych WP. The Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis: an Update [Internet]. Vol. 21, *Current Rheumatology Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2019 [cited 2020 Nov 11]. p. 1–10. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0856-3>
  24. Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis [Internet]. Vol. 6, *Nature Reviews Rheumatology*. *Nat Rev Rheumatol*; 2010 [cited 2020 Nov 12]. p. 399–405. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20517295/>
  25. Duba AS, Mathew SD. The Seronegative Spondyloarthropathies. *Prim Care - Clin Off Pract* [Internet]. 2018;45(2):271–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.02.005>
  26. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2006 Feb [cited 2020 Nov 12];54(2):569–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16447233/>
  27. Weisman MH. Inflammatory Back Pain. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(3):501–12.
  28. Carette S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1983 [cited 2020 Nov 12];26(2):186–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6600615/>
  29. Vosse D, Van Der Heijde D, Landewé R, Geusens P, Mielants H, Dougados M, et al. Determinants of hyperkyphosis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2006 Jun [cited 2020 Nov 12];65(6):770–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16219704/>

30. Sawacha Z, Carraro E, Del Din S, Guiotto A, Bonaldo L, Punzi L, et al. Biomechanical assessment of balance and posture in subjects with ankylosing spondylitis. *J Neuroeng Rehabil* [Internet]. 2012 [cited 2020 Nov 12];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22931459/>
31. Vander Cruyssen B, Muñoz-Gomariz E, Font P, Mulero J, de Vlam K, Boonen A, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2010 [cited 2020 Nov 12];49(1):73–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19605374/>
32. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: A meta-analysis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2016;18(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-016-1093-z>
33. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MHS, Neto JFM, Samara AM. Primary ankylosing spondylitis: Patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol*. 2001;28(3):560–5.
34. Toe H. Reaktif Artritite Daktilit, Çekiç Parmak ve Pençe Parmak Deformiteleri: Bir Olgu Sunumu. 2011;(September 2010):2010–2.
35. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: Results from the German spondyloarthritis inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):717–27.
36. Stolwijk C, Van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2020 Nov 12];74(1):65–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23999006/>
37. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2011;22(6):554–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2011.06.006>
38. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppälä K. High Frequency of Silent Inflammatory Bowel Disease in Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1994;37(1):23–31.
39. Eriksson JK, Jacobsson L, Bengtsson K, Askling J. Is ankylosing spondylitis a risk factor

- for cardiovascular disease, and how do these risks compare with those in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2020 Nov 12];76(2):364–70. Available from: <http://ard.bmj.com/>
40. Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: A population-based study. *Ann Intern Med*. 2015 Sep 15;163(6):409–16.
  41. Essers I, Stolwijk C, Boonen A, De Bruin ML, Bazelier MT, De Vries F, et al. Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: A population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2020 Nov 12];75(1):203–9. Available from: <http://ard.bmj.com/>
  42. Ozkan Y. Cardiac Involvement in Ankylosing Spondylitis. *J Clin Med Res* [Internet]. 2016 [cited 2020 Nov 12];8(6):427–30. Available from: </pmc/articles/PMC4852774/?report=abstract>
  43. Moyssakis I, Gialafos E, Vassiliou VA, Boki K, Votteas V, Sfikakis PP, et al. Myocardial performance and aortic elasticity are impaired in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2009 Jan 13 [cited 2020 Nov 12];38(3):216–21. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03009740802474672>
  44. Kim DY, Lee SJ, Ryu YJ, Lee JH, Chang JH, Kim Y. Progressive pulmonary fibrocystic changes of both upper lungs in a patient with ankylosing spondylitis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2015;78(4):459–62.
  45. Berdal G, Halvorsen S, Van Der Heijde D, Mowe M, Dagfinrud H. Restrictive pulmonary function is more prevalent in patients with ankylosing spondylitis than in matched population controls and is associated with impaired spinal mobility: a comparative study [Internet]. Vol. 14, *Arthritis Research & Therapy*. 2012 [cited 2020 Nov 12]. Available from: <http://arthritis-research.com/content/14/1/R19>
  46. Trofimenko IN, Nashatyreva MS, Chernyak BA. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Pulmonologiya*. 2017;27(1):97–102.
  47. Kiris A, Ozgocmen S, Kocakoc E, Ardicoglu O, Ogur E. Lung findings on high resolution CT in early ankylosing spondylitis. *Eur J Radiol*. 2003;47(1):71–6.
  48. Lee CC, Lee SH, Chang IJ, Lu TC, Yuan A, Chang TA, et al. Spontaneous pneumothorax associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2005;44(12):1538–41.

49. Levy AR, Szabo SM, Rao SR, Cifaldi M, Maksymowych WP. Estimating the occurrence of renal complications among persons with ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res.* 2014;66(3):440–5.
50. Lee SH, Lee EJ, Chung SW, Song R, Moon JY, Lim SJ, et al. Renal involvement in ankylosing spondylitis: Prevalence, pathology, response to TNF-a blocker. *Rheumatol Int.* 2013;33(7):1689–92.
51. Mercieca C, Van Der Horst-Bruinsma IE, Borg AA. Pulmonary, renal and neurological comorbidities in patients with ankylosing spondylitis; implications for clinical practice. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(8).
52. Van Der Weijden MAC, Claushuis TAM, Nazari T, Lems WF, Dijkmans BAC, Van Der Horst-Bruinsma IE. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: A systematic review [Internet]. Vol. 31, *Clinical Rheumatology*. Clin Rheumatol; 2012 [cited 2020 Nov 12]. p. 1529–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22706444/>
53. Gratacós J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmartí R, Roqué M, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: A followup study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1999 Nov [cited 2020 Nov 13];42(11):2319–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10555026/>
54. Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol.* 2005;32(7):1290–8.
55. Elyan M, Khan MA. Diagnosing ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006;33(SUPPL. 78):12–23.
56. Taurog J., Lipsky PE. Ankilozan Spondilit, Reaktif Artrit Ve Tanımlanmamış Spondiloartropati. In: Fauci A S, Braunwald E, L KD, L HS, Longo D L, Jameson J Larry, et al., editors. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*. 15th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004. p. 1949–55.
57. Çeliker R. Ankilozan Spondilit Klinik Özellikleri. *Romatizma.* 2000;15(1):15–21.
58. Navallas M, Ares J, Beltrán B, Lisbona MP, Maymó J, Solano A. Sacroiliitis associated with axial spondyloarthritis: New concepts and latest trends. *Radiographics.* 2013;33(4):933–56.

59. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1984;27(4):361–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6231933>
60. Aufdermaur M. Pathogenesis of square bodies in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(8):628–31.
61. Chary-Valckenaere I, d'Agostino MA, Loeuille D. Role for imaging studies in ankylosing spondylitis. *Jt Bone Spine* [Internet]. 2011;78(2):138–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.07.008>
62. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KGA, Landewé R, Van Der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: A consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1520–7.
63. Şendur Ö, Akdeniz A. Spondiloartropatilerin temel özellikleri ve ayırıcı tanı ve tedavisinin genel kriterleri. 2001;2(2):31–5.
64. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(SUPPL. 2).
65. Şimşek İ. Periferik Spondiloartropatiler. *Türkiye Klin Romatoloji*. 2015;8(1):32–7.
66. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2020 Nov 12];68(6):777–83. Available from: <http://ard.bmj.com/>
67. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2020 Nov 9];71(10):1285–99. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/acr.24025>
68. Wendling D, Prati C. Smoking and spondyloarthritis: a bad connection. *Rheumatol Int*.

- 2015;35(12):1951–3.
69. Bitik B, Öztürk MA. Spondiloartritlerde Biyolojik Tedaviler. *Türkiye Klin Romatoloji*. 2015;8(1):62–70.
  70. Kiliç L, Bilgen ŞA. Spondiloartritlerin Konvansiyonel Tedavileri. *Türkiye Klin Romatoloji*. 2015;8(1):56–61.
  71. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2018 Dec 8 [cited 2020 Nov 16];392(10163):2441–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30360964/>
  72. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Dec 24 [cited 2020 Nov 16];373(26):2534–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26699169/>
  73. Karagülle MZ, Takinacı Z. Balneolojik Tedaviler. In: Isı, Işık ve Hidroterapi. Ankara: Hipokrat Tıp Kitabevi; 2016. p. 278–88.
  74. Karagülle MZ. Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatolojiye Giriş. In: Karagülle M, editor. Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014. p. 1–6.
  75. Karagülle MZ. Balneolojik Kaynaklar. In: Karagülle M, editor. Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014. p. 7–11.
  76. Karagülle M. Özel Balneolojik Sular. In: Karagülle M, editor. Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014. p. 35–40.
  77. Gürdal H. Peloidoterapi, Etki, Mekanizması ve Uygulama Yöntemleri. In: Karagülle M, editor. Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014. p. 13–7.
  78. Dönmez A. Balneoterapi Yöntemleri. In: Karagülle M, editor. Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014. p. 27–9.
  79. Erdoğan N. Termomineral Tam Banyoların Etkileri. In: Karagülle M, editor. Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014. p. 23–6.

80. Yüzbaşıoğlu N. Termomineral Su Banyolarının Etki Mekanizması. In: Karagülle MZ, editor. *Balneoloji ve Kaplıca Tıbbı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p. 65–74.
81. Gürdal H. Peloidler. In: Karagülle MZ, editor. *Balneoloji ve Kaplıca Tıbbı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p. 97–112.
82. Choy E, Rose-John S. Interleukin-6 as a multifunctional regulator: Inflammation, immune response, and fibrosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017;2(Suppl 2):S1–5.
83. Hyytiäinen M, Penttinen C, Keski-Oja J. Latent TGF- $\beta$  binding proteins: Extracellular matrix association and roles in TGF- $\beta$  activation. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2004;41(3):233–64.
84. Annes JP, Munger JS, Rifkin DB. Making sense of latent TGF $\beta$  activation. *J Cell Sci*. 2003;116(2):217–24.
85. Prud'homme GJ. Pathobiology of transforming growth factor  $\beta$  in cancer, fibrosis and immunologic disease, and therapeutic considerations. *Lab Investig*. 2007;87(11):1077–91.
86. Rubtsov YP, Rudensky AY. TGF $\beta$  signalling in control of T-cell-mediated self-reactivity. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(6):443–53.
87. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286–91.
88. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: Is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? *Rheumatology* [Internet]. 1999 Sep [cited 2020 Dec 20];38(9):878–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10515650/>
89. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: Reliability and validity. *Rheumatol Int* [Internet]. 2005 May [cited 2020 Dec 20];25(4):280–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14730386/>
90. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994

- Dec;21(12):2281–5.
91. Ozer HTE, Sarpel T, Gulek B, Alparslan ZN, Erken E. The Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: Reliability and validity. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2005 Apr [cited 2020 Dec 20];24(2):123–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15340866/>
  92. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol*. 1994 Sep;21(9):1694–8.
  93. Irons K, Harrison H, Thomas A, Martindale J. Ankylosing Spondylitis ( Axial Spondyloarthritis ) The Bath Indices. 2016;1–12. Available from: [www.nass.co.uk](http://www.nass.co.uk)
  94. Tishler M, Brostovski Y, Yaron M. Effect of Spa therapy in Tiberias on patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 1995 Jan [cited 2020 Dec 24];14(1):21–5. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02208080>
  95. Van Tubergen A, Landewé R, Van Heijde D Der, Hidding A, Wolter N, Asscher M, et al. Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: A randomized controlled trial. *Arthritis Care Res*. 2001;45(5):430–8.
  96. Van Tubergen A, Boonen A, Landewé R, Mólken MR Van, Van Der Heijde D, Hidding A, et al. Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: A randomized controlled trial. *Arthritis Care Res*. 2002;47(5):459–67.
  97. Codish S, Dobrovinsky S, Shakra MA, Flusser D, Sukenik S. Spa therapy for ankylosing spondylitis at the Dead Sea. *Isr Med Assoc J*. 2005;7(7):443–6.
  98. Yurtkuran M, Ay A, Karakoç Y. Improvement of the clinical outcome in Ankylosing Spondylitis by balneotherapy. *Jt Bone Spine*. 2005 Jul 1;72(4):303–8.
  99. Altan L, Bingöl Ü, Aslan M, Yurtkuran M. The effect of balneotherapy on patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(4):283–9.
  100. Geçmen İ. Ankilozan Spondilit Hastalarında Radon Kaplıca Tedavisinin Etkinliği ve IL-17, IL-23, TGF-BETA1'deki Değişimler, Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı, İstanbul; 2016.
  101. Alp A, En UŞ, Lu ZKĞ, Yurtkuran M, Ercan İ. Ankilozan Spondilitte Balneoterapi İle Isıtılmış Çeşme Suyu Tedavisinin Karşı İlaştırılması. 2009;35(3):131–6.
  102. Takinacı ZD. Ankilozan spondilit tedavisinde balneoterapi, peloidoterapi ve egzersiz

tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması.Doktora Tezi. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakóltesi, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı, İstanbul; 2011.

103. Tarner IH, Müller-Ladner U, Uhlemann C, Lange U. The effect of mild whole-body hyperthermia on systemic levels of TNF-alpha, IL-1beta, and IL-6 in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2009;28(4):397-402.
104. Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, Gonzalez J, Reddig J, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti- tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum.* 2000;43(6):1346-52.
105. Pedersen SJ, Sørensen IJ, Garnero P, Johansen JS, Madsen OR, Tvede N, et al. ASDAS, BASDAI and different treatment responses and their relation to biomarkers of inflammation, cartilage and bone turnover in patients with axial spondyloarthritis treated with TNF $\alpha$  inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(8):1375-81.
106. Aydemir K, Tok F, Peker F, Safaz I, Taskaynatan MA, Ozgul A. The effects of balneotherapy on disease activity, functional status, pulmonary function and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Acta Reumatol Port.* 2010;35(5):441-6.
107. Strumse YAS, Nordvåg BY, Stanghelle JK, Røisland M, Winther A, Pajunen PA, et al. Efficacy of rehabilitation for patients with an kylosing spondylitis : Comparison of a FOUR-week rehabilitation programe in a Mediteranean and a Norwegian seting. *J Rehabil Med.* 2011;43(6):534-42.

## EKLER

### EK 1: Sağlık Bakanlığı İzni



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 66175679-514.11.01-E.21055  
Konu : Klinik Araştırma [19-AKD-182]

24.01.2020

Sayın Prof. Dr. Mine KARAGÜLLE  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı  
Fatih/İSTANBUL

İlgi: a) Kurum evrak kayıt 11.12.2019 tarih, E.469919 sayılı yazınız  
b) Kurum evrak kayıt 14.01.2020 tarih, E.24586 sayılı yazınız

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Araştırmanın Adı:	Ankilozan Spondilitli Hastalarda Balneolojik Tedavinin (Hidroterapi ve Peloidoterapi) Klinik Etkinliği ve Sitokin Değerlerine Etkisi
Koordinatör:	Prof. Dr. Mine KARAGÜLLE
Koordinatör Merkez:	Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi KAEK

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırma sırasında kullanılan araştırma ürünlerinden, araştırmada uygulanan işlemlerden ya da rutin tedavilerinde klinik araştırma gereğince uygulanacak kısıtlamalardan dolayı araştırmaya katılan gönüllülerde oluşabilecek zararlar ile araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı'na ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

Araştırmada kullanılan ürünlere ait Türkçe etiket örneğinin hazırlanması ve araştırma ürünlerinin üretiminin İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna uygun olarak yapılması,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA  
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60 [www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr)

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : ZmxXak1UQ3NRS3k0S3k0Z1AxM0Fy



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay 15. Dairesi'nin 13/12/2017 tarihli ve E.2014/9560- K.2017/7507 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmî Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak iptal kararı verilmiştir. Buna göre araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması,

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödetilmeyeceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Protokol	09.12.2019	01
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	09.12.2019	01
Olgu Rapor Formu	09.12.2019	01
Bütçe	09.12.2019	-
Etik Kurul Kararı	20.12.2019	21

İlgi yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Araştırma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

**İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.**

Yazımızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Nihan BURUL BOZKURT  
Kurum Başkanı a.  
Daire Başkanı

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA  
Tel: (0 312) 218 30 00– Fax : (0 312) 218 34 60 [www.tibck.gov.tr](http://www.tibck.gov.tr)

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : ZmxXak1UQ3NRS3k0S3k0Z1AxM0Fy

## EK 2: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu İzni



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



Sayı : 2011-KAEK-57 – 1575  
Konu : Prof. Dr. Mine KARAGÜLLE hk.

Tarih : 26.12.2019

Sayın Prof. Dr. Mine KARAGÜLLE  
Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji

İlgi : 07.11.2019 tarihli yazınız ve 18.12.2019/10153 sayılı kaydımız

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Ali Suat KUZU' nın yürüteceği 2019/1539 dosya numaralı "Ankilozan Spondilitle Hastalarda Balneolojik Tedavinin (Hidroterapi Ve Peloidoterapi) Klinik Etkinliği Ve Sitokin Değerlerine Etkisi" başlıklı araştırmasına ait; Klinik Araştırmalar Başvuru Formu, Araştırma Protokolü (09.12.2019 tarihli, V.01, Türkçe), Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (09.12.2019 tarihli, V.01, Türkçe), Olgu Rapor Formu (09.12.2019 tarihli, V.01, Türkçe), Araştırma Bütçe Formu (09.12.2019 imza tarihli), Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Protokol İmza Sayfası, Sorumlu ve Yardımcı Araştırmacıların Özgeçmişleri, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi (Taahhütname), Hasta Değerlendirme Formları (09.12.2019 tarihli, V.01), Pelomin Peloid Kullanma Talimatı/Ürün Bilgisi, Köksu Maden Suları San. ve Tic. Ltd. Şti (hibe yazısı), Bağışçı Firma İle Veri Paylaşılmayacağına Taahhüt eden belge, Biyokimya Onay Yazısı hakkında, kurulumuzun 20/12/2019 tarihli 21 sayılı toplantısında değerlendirilmiş ve uygun bulunmuştur.

Yazımızın bir örneğinin çalışma koordinatörüne ve/veya sorumlu araştırmacıya, destekleyiciye ve diğer merkezlere iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar  
Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak

**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU**

**(2011-KAEK-57)**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Ankilozan Spondilitli Hastalarda Balneolojik Tedavinin (Hidroterapi Ve Peloidoterapi) Klinik Etkinliği Ve Sitokin Değerlerine Etkisi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	---

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

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	<b>Prof. Dr. Mine KARAGÜLLE</b>						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	<b>Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji</b>						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	<b>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı</b>						
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	--						
	DESTEKLEYİCİ	<b>İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi</b>						
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	--						
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---						
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>					
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>					
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>					
FAZ 4		<input type="checkbox"/>						
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>						
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>						
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>						
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>						
DİĞER İSE BELİRTİNİZ:								
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	ULUSAL	<input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: **Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN**  
İmza:



İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

(2011-KAEK-57)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Ankilozan Spondilitli Hastalarda Balneolojik Tedavinin (Hidroterapi Ve Peloidoterapi) Klinik Etkinliği Ve Sitokin Değerlerine Etkisi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	09.12.2019	V. 01	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	09.12.2019	V. 01	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	09.12.2019	V. 01	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	<input type="checkbox"/>			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	Araştırma Bütçe Formu (09.12.2019 imza tarihli)		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	Klinik Araştırmalar Başvuru Formu, Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Protokol İmza Sayfası, Sorumlu ve Yardımcı Araştırmacıların Özgeçmişleri, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi (Taahhütname), Hasta Değerlendirme Formları (09.12.2019 tarihli, V.01), Pelomin Peloid Kullanma Talimatı/Ürün Bilgisi, Köksu Maden Suları San. ve Tic. Ltd. Şti (hibe yazısı), Bağışçı Firma İle Veri Paylaşılmayacağına Taahhüt eden belge, Biyokimya Onay Yazısı			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 21	Tarih: 20/12/2019			
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Mine KARAGÜLLE' nin sorumluluğunda ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Ali Suat KUZU' nun yürüteceği yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Rukiye EKER ÖMEROĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Pınar SAİP	Tıbbi Onkoloji	İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Muhtar ÇOKAR	Deontolog	İstanbul İnsan Kaynağını Geliştirme Vakfı	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ayşen BULUT	Halk Sağlığı	Emekli	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ünal KUZGUN	Ortopedi	Emekli	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Av. Dilek TEMİZ ÖZBEK	Hukukçu	İstanbul Üniversitesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Demir TIRYAKI	Biyofizik	Emekli	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
M. Kerim AKMAN	İİBF İktisat bölümü	Özel (Ekonomist)	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Sevdâ ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

\*Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik" in 13/1. maddesi gereğince yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

Sayfa 2

### **EK 3:**

#### **Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Versiyon Tarih ve No: 09.12.2019 / 01)**

Bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı Lokomotor Sistem Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran Ankilozan Spondilitli hastaları “Ankilozan Spondilitli Hastalarda Balneolojik Tedavinin (Hidroterapi Ve Peloidoterapi) Klinik Etkinliği Ve Sitokin Değerlerine Etkisi” araştırmasına davet etmek üzere hazırlanmıştır.

Sorumlu Araştırmacının adı, soyadı : Prof. Dr. Mine KARAGÜLLE

Araştırmayı yürütecek kuruluşun adı : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Destekleyici kuruluş : İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi

**Araştırmanın adı:** Ankilozan Spondilitli Hastalarda Balneolojik Tedavinin (Hidroterapi Ve Peloidoterapi) Klinik Etkinliği Ve Sitokin Değerlerine Etkisi

" Ankilozan Spondilitli Hastalarda Balneolojik Tedavinin (Hidroterapi Ve Peloidoterapi) Klinik Etkinliği Ve Sitokin Değerlerine Etkisi " adını verdiğimiz çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla ve nasıl yapılacağını anlamanız ve katılıp katılmama doğrultusundaki kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Araştırma hakkında sözlü olarak size aktaracağım bilgiler yazılı olarak da size bir sonraki bölümde sunulacaktır. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

#### **Araştırma Hakkında Bilgi**

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı Lokomotor Sistem Hastalıkları Polikliniği'nde Ankilozan Spondilit tanısı ile takip edilmektesiniz. Sizinle birlikte aynı tanıyı almış yaklaşık 54 hastamızın ‘Ankilozan Spondilitli Hastalarda Balneolojik Tedavinin (Hidroterapi Ve Peloidoterapi) Klinik Etkinliği Ve Sitokin Değerlerine Etkisi’ adını verdiğimiz çalışmamıza katılması planlanmaktadır. Bu bir tıpta uzmanlık tezi çalışması olup bu çalışma sorumlu araştırmacı Prof. Dr. Mine KARAGÜLLE ve yardımcı araştırmacı Dr. Ali Suat KUZU tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı’nda yürütülecektir.

Ankilozan Spondilit başlıca omurgayı etkileyen ve bel ağrısı, kalça ağrısı, boyun ağrısı, omurgada hareket kısıtlılığı yapabilen bir hastalıktır. Daha önceki bilimsel çalışmalarda Ankilozan Spondilitli hastalarda balneolojik tedavinin hastanın şikâyetlerine iyi geldiği, ağrıyı azalttığı, hareket durumunu arttırdığı ve ilaç tedavilerine yardımcı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca

yapılan birçok çalışmada hem doku düzeyinde hem de kanda bazı belirteçlerin artıp bazılarının da azaldığı tespit edilmiştir. Bunlardan bir grup interlökin ailesidir. IL-6 sitokin isimli belirtecin Ankilozan Spondilit sebeplerinden olabileceği düşünülmüştür. TGF-  $\beta$ 1 sitokin adlı belirtecin ise anti inflamatuvar (iltihap önleyici) etki göstererek hastalığınızın şiddetini azaltabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmanın amacı banyo ve tıbbi çamur tedavisinin hem boyun ağrısı, bel ağrısı, kalça ağrısı, hareket kısıtlılığı gibi Ankilozan Spondilit şikâyetlerine etkisini hem de bu belirteçlerin üzerindeki etkisini gözlemlemektir. Çalışmanın öngörülen süresi yaklaşık 12 haftadır.

Bu çalışmaya katılmaya gönüllü olan tüm hastaların sosyodemografik verileri ( yaş, cinsiyet, eğitim durumu vb.), anamnez ve muayene bilgileri, ek hastalıkları, şu ana kadar geçirmiş olduğu ameliyatlar, kullandığı ilaçların isimleri ya da grupları, aile öyküsü Olgu Rapor Formuna not edilecektir.

Örneklem sayısına ulaşıldığında gönüllü hastalar bilgisayar programı aracılığıyla rastgele (randomizasyon) iki gruba ayrılacaktır. Her hasta bu randomizasyon sonrası telefonla aranıp hangi gruba denk geldiği hakkında bilgilendirilecektir. Bu gruplandırma işlemi sırasında herhangi bir hastaya öncelik ya da ayrıcalık gösterilmesi söz konusu değildir.

Çalışma grubunda yani birinci grupta olan hastalardan birinci gün tedavi öncesi serum sitokin değerlerinin ölçümü için venöz (toplardamar) kan örneği alınacak ve tedaviye kör yardımcı araştırmacı doktor eşliğinde anketleri doldurulacak ve gerekli muayeneleri yapılacaktır. Aynı aşamalar tedavinin bittiği gün olan 12. gün tekrarlanacaktır. Hastalar 90. gün tekrar aranıp çağrılacak ve aynı aşamalar tekrarlanacaktır.

Vizitler sırasında yapılacak olan muayenelerde tragus-duvar mesafesi, lomber fleksiyon, servikal rotasyon, lomber lateral-fleksiyon, intermalleolar mesafe ölçümleri bakılacaktır. Yapılan ölçümlerle Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) doldurulacaktır. BASMI omurga hareketini değerlendiren bir indekstir.

Çalışma grubundaki hastalara; 36-38 °C su ile dolu tedavi havuzunda hafta içi beş gün olmak üzere, iki hafta toplam 10 kez, günde 20 dakika, boyun hizasına kadar banyo tedavisi uygulanacaktır. Banyo tedavisini takiben bel bölgesine 20 dakika 43 °C sıcaklıkta tıbbi çamur uygulanacak ve sıcaklığını koruması için temiz bir örtü ile tıbbi çamur sürülen bölge kapatılacaktır. Tedavi iş saatleri dâhilinde tedavi ünitesi yoğunluğu ve sizin talebiniz gözetilerek belirlenen saatte uygulanacak, yaklaşık 1 saat sürecektir.

Kontrol grubundaki hastalar 1. ve 12. günde gelip venöz (toplardamar) kan örneği verecek ve yardımcı araştırmacı eşliğinde anketleri doldurup gerekli muayeneleri olacaktır. 90. gün tekrar aranıp çağrılacak ve aynı aşamalar tekrarlanacaktır. Kontrol grubuna 3 aylık izlem bittikten sonra en kısa sürede çalışma grubuna uygulanan balneolojik tedavi verilecektir. Kontrol grubuna verilecek olan tedavi de tarafımızdan karşılanacak ve tedavi masrafı mevcut sağlık sigortasına ödettirilmeyecektir.

Bu çalışma sırasında yapılacak olan tüm kan örneği alma işlemleri tecrübeli bir sağlık personeli tarafından gerçekleştirilecektir. Her iki hasta grubu da rutin ilaç tedavilerine bir değişiklik yapmadan devam edebileceklerdir.

Değerlendirmeler Kromatografik Visüel Analog Skala (VAS) ile Ağrı VAS, Hasta Global Değerlendirmesi VAS, Hekimin Global Değerlendirmesi VAS, BATH Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI), BATH Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi (BASDAI), BATH Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) değerlendirme formları ile yapılacaktır. Formların Türkçe versiyonları kullanılacaktır.

Tüm hastalar 1. gün, 12. gün ve 90. gün yardımcı araştırmacı tarafından yapılan değerlendirmeler sırasında yeni gelişen bir durum (belirti ya da bulgu) oluşmuşsa tekrar muayene edilecek ve oluşan durum için bir müdahale gerekli ise yapılacaktır.

Bu tedavinin nadiren ağrılarını artırma ihtimali vardır. Nadiren görülen bu durumu doktorunuza bildirdiğinizde çalışmayı yürüten doktorlar tarafından detaylı muayeneniz yapılacak durumunuz tekrar değerlendirilecektir.

Gönüllünün bu çalışmadaki sorumlulukları; vizitlere katılmak, verilen anketlere doğru yanıtlar vermek, tedaviye uyumlu olmak, gelişen yeni durumlar hakkında yardımcı araştırmacıları bilgilendirmektir.

Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler: vizitlere katılmaması, balneolojik tedaviyi almaya engel yeni bir durum oluşmasıdır (yeni bir ameliyat, gebelik, kırık vs.).

Tüm hastalardan 1. günde, 12. günde ve 90. günde (Çalışma grubu hastalar için tedavinin ilk gününde, tedavinin son gününde ve tedavi başlangıcından itibaren 90. günde; kontrol grubu için 1. günde, 12. günde ve 90. günde) serum sitokin değerlerine bakılmak üzere antekübital venden (dirsek ön yüzü) sarı tüpe en az 6 ml kan örneği alınacaktır. Bu kan alma işlemi anabilim dalımızdaki laboratuvarında deneyimli personel tarafından gerçekleştirilecektir. Alınan kan örneklerini içeren tüpler yine aynı laboratuvarında 15 dakika 3000 devirde santrifüj edilecektir. Ayrılan serum örnekleri eppendorf tüpüne konulup saklanmak üzere dondurulacaktır. Bu işlemler anabilim dalımız bünyesinde bulunan laboratuvarında yardımcı araştırmacılar tarafından yapılacaktır. Tüm hastaların kan alma işlemleri tamamlandığında dondurulmuş olan örnekler tıp fakültemiz bünyesindeki Biyokimya Anabilim Dalı'na gönderilecektir. Prof. Dr. Pervin VURAL gözetiminde yardımcı araştırmacılar tarafından ELİSA yöntemi ile serum sitokin düzeyleri ölçülecektir. Bu sitokin düzeylerinin ölçümü için gerekli kitlerin alımı İ.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından gerçekleştirilecektir. Elde edilen veriler istatistiksel yöntemler ile tedavi öncesi-sonrası ve gruplar arası farklar olmak üzere değerlendirilecektir.

Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak vizitler sırasında gönüllü açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığı görüldüğünde gönüllüye bu

durum hakkında bilgi verilecektir. Bu durumda gönüllüye sunulabilecek alternatif yöntemler; ilaç tedavisinin yeniden bireye göre düzenlenmesidir.

Araştırma konusu ile ilgili gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllüye zamanında bilgi verilecektir.

Bu çalışmaya katılımınız isteğe bağlıdır ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz. Çalışmadan çekilmeniz halinde size ait bilgi ve örnekler imha edilecektir. Bu çalışmada bilgi toplanması ile ilgili kısım ‘ Kişisel Verilerin Korunması Kanunu’ doğrultusunda değerlendirilerek hazırlanmıştır. Bu çalışma sırasında size ait tıbbi bilgiler ilgili sağlık otoritelerinin doğrudan erişim hakları bulunabilir, ancak tüm kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır, bu yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayarak bu erişime izin vermiş olursunuz. İlgili mevzuat gereğince kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde bile kimliğiniz gizli kalacaktır.

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

### **Onay:**

Doktor Ali Suat KUZU tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı Lokomotor Sistem Hastalıkları Polikliniği’nde Ankilozan Spondilitli hastalarda ‘Ankilozan Spondilitli Hastalarda Balneolojik Tedavinin (Hidroterapi Ve Peloidoterapi) Klinik Etkinliği Ve Sitokin Değerlerine Etkisi’ adlı bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilendirmeden sonra bu araştırmaya “gönüllü” olarak katılmak üzere davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin, gizlilik içinde, bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile korunacağı güvencesi verildi. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında da kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Tarafıma bir ücret ödenmeyecektir ve benden ücret talep edilmeyecektir. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle olabilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Ali Suat KUZU’yu İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı Lokomotor Sistem Hastalıkları Polikliniği Fatih İstanbul adresinden ve 0546 610 78 52 telefon numarasından arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya

katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmakta ve yukarıda yazılanları okumuş bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu çalışmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla **gönüllü** olarak katılmaya karar verdim. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun bir örneği tarafıma verilmiştir.

Bu çalışma sırasında elde edilen tıbbi verilerin:

Onay (paraf veya imza)

Bundan sonraki çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.

Sözü edilen çalışma için kullanılmasına izin veriyorum.

Kullanılmasına izin vermiyorum

Tarih:

Tarih:

(Gerekliyse)

Gönüllünün adı- soyadı:

Tanık adı-soyadı:

Gönüllünün imzası:

Tanık imzası:

Araştırmacının adı-soyadı: Ali Suat KUZU

Araştırmacının imzası ve tarih:

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

Araştırmacının telefonu: 0546 610 78 52

## EK 4: Peloid Analiz Raporu



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



11.02.2009

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

Sağ. Teknr. Recai KOÇ

ONAY  
11.02.2009  
Prof.Dr.M.Zeki KARAGÜLLE

Adres: Millet Cad. 126, Çapa, 34093, İstanbul  
Tel: 0212 635 12 01, Faks: 0212 531 89 04

1



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



**Fiziko - Kimyasal Su Analiz Raporu**

11.02.2009

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

**ESER ELEMENTLER**

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

**KİRLİLİK BELİRTEN ZEHİRLİ MADDELER**

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

Not: İtalik ile yazılan parametrelere bakılmamıştır.

Sağ. Teknr. Recai KOÇ

ONAY  
11.02.2009  
Prof.Dr.M.Zeki KARAGÜLLE

**EK 5: Görsel Analog Skala (VAS)**



T. C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
**İstanbul Tıp Fakültesi**  
Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji  
Anabilim Dalı

VAS

**Hasta Numarası :**

**Tarih : ...../...../20.....**

Hastanın global değerlendirilmesi (0-100)



Çok İyi

Çok Kötü

Doktorun global değerlendirmesi (0-100)



Yok

Çok Kötü

Hastanın ağrısını değerlendirilmesi (0-100)



Yok

Çok Şiddetli



## EK 7: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFi)

Versiyon Tarih ve No: 09.12.2019 / 01

Hasta Numarası :

Tarih :

### BATH Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFi)

1. Birisinden yardım almadan veya yardımcı araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek

Kolay  Mümkün Değil

2. Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek

Kolay  Mümkün Değil

3. Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak

Kolay  Mümkün Değil

4. Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak

Kolay  Mümkün Değil

5. Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak

Kolay  Mümkün Değil

6. Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak

Kolay  Mümkün Değil

7. Bir yürüme aracı veya merdiven tırabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak

Kolay  Mümkün Değil

8. Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak

Kolay  Mümkün Değil

9. Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizyoterapi egzersizleri, bahçe işleri, spor)

Kolay  Mümkün Değil

10. Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak

Kolay  Mümkün Değil

## EK 8: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI)

Versiyon Tarih ve No: 09.12.2019 / 01

Hasta Numarası :

Tarih :

### BATH ANKİLOZAN SPONDİLİT METROLOJİ İNDEKSİ (BASMI)

	1	2	3
Tragus-duvar mesafesi	<15 cm	15-30 cm	>30 cm
Lomber fleksiyon	>4 cm	2-4 cm	<2 cm
Servikal rotasyon	>70 °	20-70 °	<20 °
Lomber lateral-fleksiyon	>10 cm	5-10 cm	<5 cm
İntermalleolar mesafe	>100 cm	70-100 cm	<70 cm
<u>TOPLAM SKOR</u>			

**EK 9: Sosyodemografik Veri Formu**

<b>SOSYODEMOGRAFİK VERİLER</b>			
<b>Yaş:</b>			
<b>Eğitim:</b> Okur-yazar [ ]	İlköğretim [ ]	Lise [ ]	
Yüksekokul [ ]	Üniversite [ ]	Yüksek lisans [ ]	Doktora [ ]
<b>Medeni durum:</b> Bekâr [ ]	Evli [ ]	Birlikte yaşıyor [ ]	
Dul [ ]	Evli, ayrı yaşıyor [ ]	Boşanmış [ ]	
<b>Meslek:</b>			
<b>Çalışma durumu:</b>			
<b>Madde kullanımı:</b> Sigara [ ]	Alkol [ ]	Diğer [ ]	
<b>Evde yaşayan kişi sayısı:</b>			
<b>Evde yaşayanlar :</b> Yalnız [ ]	Sadece eşle [ ]	Eş ve çocuklarla [ ]	
Anne ve baba ile [ ]	Diğer [ ]		
<b>Tanı konma süresi (Hastalık Süresi):</b>			
<b>Ek hastalık:</b>			
<b>Geçirilmiş ameliyat öyküsü:</b>			
<b>Kullanılan ilaçlar:</b>			
<b>Memleket:</b>			
<b>Aile Öyküsü:</b>			