

DR.SERAP SERİNGEÇ
KARABULUT

İÜ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ EKOLOJİ VE HİDROKLİMATOLOJİ
ANABİLİM DALI

TİPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2015

← Adınızı soyadınızı giriniz

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



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

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

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

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA BALNEOLOJİK
TEDAVİNİN UYKU VE KLİNİK SEMPTOMLAR
ÜZERİNE ETKİSİNİN KAN LEPTİN VE GHRELİN
DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİM İLE İLİŞKİSİNİN**

DR. SERAP SERİNGEÇ KARABULUT

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.HATİCE GÜRDAL**

**TIBBİ EKOLOJİ VE HİDROKLİMATOLOJİ
ANABİLİM DALI**

İSTANBUL-2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr Hatice Gürdal'a,

Uzmanlık eğitimimim süresince ve tezimin hazırlanmasında bilgi ve tecrübeleriyle yol gösterici olan değerli hocam Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. M. Zeki Karagülle'ye ,

Uzmanlık eğitimimim süresince mesleki gelişimimde emeği geçen ve tezimin oluşmasında değerli katkılarını esirgemeyen sevgili hocalarım Prof. Dr. Nergis Erdoğan ve Prof. Dr.Arif Dönmez'e; uzmanlık eğitimim süresince katkılarından dolayı Doç. Dr. Mine Karagülle'ye,

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Genel Dahilye, Romatoloji ve Dermatoloji rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli öğretim üyelerine ve asistan arkadaşlarıma,

Tezimin değerlendirmelerini yapan ve her aşamasında bana yardımcı olan asistan arkadaşım Dr.Fatih Karaarslan'a,

Tezimin uygulamaları sırasında yardımcı olan Bedia Güzel Aktaş'a, Güngör Yazar'a ve Müh. Serdar Bahadır'a,

Tezimin laboratuvar değerlendirmelerinde yardımcı olan Prof.Dr.Beyhan Ömer'e ve asistan arkadaşım Dr. Elmire Dervişoğlu'na,

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

Beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve klinik personeline,

Desteklerinden dolayı Metspharma firması yetkililerine,

Çalışmaya vakit ayıran tüm katılımcılara,

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi her türlü desteği sağlayan aileme ve bu zor süreç boyunca her an yanımda olan sevgili eşim ve biricik oğluma,

Teşekkür ederim.

Dr. Serap Seringeç Karabulut

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İİ
İÇİNDEKİLER	İİİ
TABLolar LİSTESİ.....	VI
GRAFİKLER LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET	Xİİ
ABSTRACT.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. FİBROMİYALJİ SENDROMU	4
2.1.1. TANIM.....	4
2.1.2. TARİHÇE	4
2.1.3. SINIFLANDIRMA	5
2.1.4. EPİDEMİYOLOJİ	6
2.1.5. ETİYOLOGİ	7
2.1.6. KLİNİK BELİRTİLER	10
2.1.7. TANI	11
2.1.8. AYIRICI TANI	15
2.1.9. TEDAVİ.....	16
2.1.9.1. İlaç Tedavisi	18
2.1.9.2. İlaç Dışı Tedavi Yöntemleri	19
2.2. FMS VE UYKU.....	20
2.2. KAPLICA TEDAVİSİ VE BALNEOLOJİK TEDAVİ	24
2.2.1. BALNEOLOJİK KAYNAKLAR	27
2.2.2. BALNEOTERAPİ YÖNTEMLERİ	32
2.2.3. . BALNEOLOJİK TEDAVİLERİN ETKİ MEKANİZMALARI	35
2.2.3.1. Termomineral Tam Banyoların Etkileri	35
2.2.3.2. Peloidoterapinin Etkileri	38
2.2.4. KAPLICA TEDAVİSİ ENDİKASYON/KONTRENDİKASYONLARI	40
2.2.4.1. Kaplıca Tedavisi Endikasyonları	40
Kaplıca Tedavisi Kontrendikasyonları:.....	41

2.2.5. FMS'DE BALNEOTERAPİ.....	42
2.3. LEPTİN.....	43
2.4. GHRELİN.....	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	49
3.1.1. Hasta Seçimi	49
3.1.2. Girişim	50
3.1.3. Çalışma algoritması.....	50
3.1.4. Veri Toplama Araçları	51
3.1.5. Körleme:.....	57
3.1.6. Tedavide kullanılan peloidin özellikleri	57
3.1.7. İstatistiksel Analiz:.....	57
4. BULGULAR.....	59
4.1. Sosyodemografik özellikler	59
4.2. Klinik ölçekler	62
4.2.1. Ağrı Değerlendirmesi (VAS).....	62
4.2.2. Hasta Global Değerlendirmesi (VAS)	64
4.2.3. Doktor Global Değerlendirmesi (VAS)	66
4.2.4. Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ)	68
4.2.5. Hassas Nokta Sayısı	70
4.2.6. Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ)	72
4.2.7. Beck Depresyon Ölçeği	74
4.2.8. Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (ISI).....	76
4.3. Uyku Günlüğü.....	83
4.3.1. Yatakta geçen uyku süresi.....	83
4.3.2. Toplam Uyku Süresi	83
4.3.3. Uyku indeksi	85
4.3.4. Uyku Latensi	87
4.3.5. Gece Uyanık Geçirilen Süre	89
4.3.6. Gece Uyanma Sayısı	91
4.3.7. Gündüz Uyuma Süresi	91
4.3.8. Sabah Uyanıklık Durumu.....	91
4.3.9. Tüketilen Ağrı Kesici ve Kafein Miktarı	92
4.4. Laboratuvar	95

4.4.1. Leptin	98
4.4.2. Ghrelin	101
5. TARTIŞMA	103
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	115
7. KAYNAKLAR	117
8. EKLER.....	131
9. ÖZGEÇMİŞ	149

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Müller ve arkadaşlarının FMS sınıflandırması.....	5
Tablo 2-2: FMS'de ayırıcı tanı.....	15
Tablo 2-3: FMS için önerilen üç tedavi kılavuzunun karşılaştırılması.....	17
Tablo 2-4: Kaplıca Tıbbı / Termal Tıp.....	26
Tablo 2-5: Balneolojik sular.....	28
Tablo 2-6: Doğal peloid tipleri ve jeolojik-genetik gruplandırılmaları.....	30
Tablo 2-7: Balneoterapi Yöntemleri.....	33
Tablo 2-8: Sistemlere göre kaplıca tedavisi endikasyonları.....	41
Tablo 2-9: Leptin salınımını etkileyen faktörler.....	45
Tablo 2-10: Ghrelin salınımını etkileyen faktörler.....	48
Tablo 4-1. Grupların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması-1.....	60
Tablo 4-2. Grupların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması-2.....	60
Tablo 4-3: Grupların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması-3.....	61
Tablo 4-4: Grupların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması-4.....	62
Tablo 4-5: Tedavi grubu başlangıç, tedavi sonu ve 1. ay AD-VAS ölçümleri.....	63
Tablo 4-6: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün ve 1. ay AD-VAS ölçümleri.....	63
Tablo 4-7: Tedavi grubu başlangıç, tedavi sonu ve 1. ay HGD-VAS ölçümleri.....	65
Tablo 4-8: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün ve 1. ay HGD-VAS ölçümleri.....	65
Tablo 4-9: Tedavi grubu başlangıç, tedavi sonu ve 1. ay DGD-VAS ölçümleri.....	67
Tablo 4-10: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün ve 1. ay DGD-VAS ölçümleri.....	67
Tablo 4-11: Tedavi grubu başlangıç, tedavi sonu ve 1. ay HAQ ölçümleri.....	69
Tablo 4-12: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün ve 1. ay HAQ ölçümleri.....	69
Tablo 4-13: Tedavi grubu başlangıç, tedavi sonu ve 1. ay HNS ölçümleri.....	71
Tablo 4-14: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün ve 1. ay HNS ölçümleri.....	71
Tablo 4-15: Tedavi grubu başlangıç, tedavi sonu ve 1. ay FIQ ölçümleri.....	73
Tablo 4-16: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün ve 1. ay FIQ ölçümleri.....	73
Tablo 4-17: Tedavi grubu başlangıç, tedavi sonu ve 1. ay BDI ölçümleri.....	75
Tablo 4-18: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün ve 1. ay BDI ölçümleri.....	75
Tablo 4-19: Tedavi grubu başlangıç, tedavi sonu ve 1. ay ISI ölçümleri.....	77
Tablo 4-20: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün ve 1. ay ISI ölçümleri.....	77

Tablo 4-21: ISI kategorilerinin kıyaslanması.....	79
Tablo 4-22: Klinik ölçeklerin ölçümler arası kıyaslanması-1.....	81
Tablo 4-23: Klinik ölçeklerin ölçümler arası kıyaslanması-2.....	82
Tablo 4-24: Grupların ISI ölçümlerinin klinik ölçeklerle bağıntısı.....	83
Tablo 4-25: Tedavi grubu başlangıç, 12. gün ve 1. ay Toplam Uyku Süresi ölçümleri.....	84
Tablo 4-26: Kontrol grubu başlangıç, 12. gün ve 1. ay Toplam Uyku Süresi ölçümleri	84
Tablo 4-27: Tedavi grubu başlangıç, 12.gün ve 1. ay Uyku İndeksi ölçümleri	86
Tablo 4-28: Kontrol grubu başlangıç, 12. gün ve 1. ay Uyku İndeksi Ölçümleri.....	86
Tablo 4-29: Tedavi grubu başlangıç, 12.gün ve 1. ay Uyku Latensi ölçümleri.....	88
Tablo 4-30: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün ve 1. ay Uyku Latensi ölçümleri.....	88
Tablo 4-31:Tedavi grubu başlangıç, tedavi sonu ve 1. ay Gece Uyanık Geçirilen Süre ölçümleri.....	90
Tablo 4-32: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün ve 1. ay Gece Uyanık Geçirilen Süre ölçümleri.....	90
Tablo 4-33: Grupların Sabah Uyanıklık Durumlarının ölçümler arası kıyaslanması.....	92
Tablo 4-34: Grupların uyku günlüğü parametreleri açısından karşılaştırılması-1.....	94
Tablo 4-35: Grupların uyku günlüğü parametreleri açısından karşılaştırılması-2.....	95
Tablo 4-36: Grupların laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılması-1.....	97
Tablo 4-37: Grupların laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılması-2.....	98
Tablo 4-38: Tedavi grubu başlangıç, tedavi sonu ve 1. ay Leptin düzeyleri.....	99
Tablo 4-39: Kontrol grubu başlangıç ve 12.gün Leptin düzeyleri.....	99
Tablo 4-40: Leptin düzeylerinin Yaş,BMI,Bel Çevresi,bazı lab ve uyku parametreleriyle bağıntı tablosu.....	101
Tablo 4-41: Tedavi grubu başlangıç, tedavi sonu ve 1. ay Ghrelin düzeyleri.....	102
Tablo 4-42: Kontrol grubu başlangıç ve 12.gün Ghrelin düzeyleri.....	102

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 4-1: AD-VAS ölçümlerinin başlangıç, 12. gün ve 1. ay değişimi.....	64
Grafik 4-2: AD-VAS 12.gün ve 1.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	64
Grafik 4-3: HGD-VAS ölçümlerinin başlangıç, 12. gün ve 1. ay değişimi.....	66
Grafik 4-4: HGD -VAS 12.gün ve 1.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	66
Grafik 4-5: DGD-VAS ölçümlerinin başlangıç, 12. gün ve 1. ay değişimi.....	68
Grafik 4-6: DGD -VAS 12.gün ve 1.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	68
Grafik 4-7: HAQ ölçümlerinin başlangıç, 12.gün ve 1. ay değişimi.....	70
Grafik 4-8: HAQ 12.gün ve 1.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması	70
Grafik 4-9: HNS ölçümlerinin başlangıç, 12.gün ve 1. ay değişimi.....	72
Grafik 4-10: HNS 12.gün ve 1.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması	72
Grafik 4-11: FIQ ölçümlerinin başlangıç, 12. gün ve 1. ay değişimi.....	74
Grafik 4-12: FIQ 12.gün ve 1.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	74
Grafik 4-13: BDI ölçümlerinin başlangıç, 12.gün ve 1. ay değişimi.....	76
Grafik 4-14: BDI 12.gün ve 1.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	76
Grafik 4-15: ISI ölçümlerinin başlangıç, 12.gün ve 1. ay değişimi.....	78
Grafik 4-16: ISI 12.gün ve 1.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	78
Grafik 4-17: ISI kategorilerinin ölçümler arası kıyaslanması.....	80
Grafik 4-18: Toplam Uyku Süresinin başlangıç, 12. gün ve 1. ay değişimi.....	85
Grafik 4-19: Toplam Uyku Süresinin 12.gün ve 1.ay gruplar arası karşılaştırılması	85
Grafik 4-20: Uyku İndeksinin başlangıç, 12.gün ve 1. ay değişimi.....	87
Grafik 4-21: Uyku İndeksinin 12.gün ve 1.ayda gruplar arası karşılaştırılması.....	87
Grafik 4-22: Uyku Latensinin başlangıç, 12.gün ve 1. ay değişimi.....	89
Grafik 4-23: Uyku Latansı 12.gün ve 1.ay gruplar arası karşılaştırılması.....	89
Grafik 4-24: Gece Uyanık Geçirilen Sürenin başlangıç, 12.gün ve 1. ay değişimi.....	91
Grafik 4-25: Gece Uyanık Geçirilen Sürenin 12.gün ve 1.ay gruplar arası kıyası.....	91
Grafik 4-26: Grupların Sabah Uyanıklık Durumunun ölçümler arası kıyaslanması.....	93
Grafik 4-27: Leptin düzeylerinin başlangıç, 12. gün ve 1. ay değişimi	100
Grafik 4-28: Leptin düzeylerindeki değişimin gruplar arası kıyaslanması.....	100
Grafik 4-29: Ghrelin düzeylerinin başlangıç, 12. gün ve 1. ay değişimi.....	112
Grafik 4-30: Ghrelin düzeylerindeki değişimin gruplar arası karşılaştırılması.....	112

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Santral sensitizasyon sendromlarını biyofizikososyal mekanizmaları.....	8
Şekil 2-2: Tıp alanı yapısının şeması.....	25
Şekil 2-3: Kaplıca Tedavisi/ Kaplıca Kürü.....	27
Şekil 2-4: Peloidlerin sınıflandırılması.....	32
Şekil 2-5: Ghrelinin Etki Mekanizması.....	49
Şekil 3-1: Çalışma Algoritması.....	53

SEMBOLLER / KISALTMALAR LISTESİ

- FMS:** Fibromiyalji Sendromu
- HAQ:** Health Assessment Questionnaire
- VAS:** Vizüel Analog Skala
- FIQ:** Fibromyalgia Impact Questionnaire
- BDI:** Beck Depression Inventory
- ISI:** Insomnia Severity Index
- HNS:** Hassas Nokta Sayısı
- AD:** Anabilim Dalı
- ACR:** American College of Rheumatology
- WPI:** WPI-Widespread pain index
- SSS:** Symptom Severity Score
- PLI:** Pain location inventory
- SIQR:** Symptom Impact Questionnaire
- APS:** American Pain Society
- EULAR:** European League Against Rheumatism
- AWMF:** Association of the Scientific Medical Societies in Germany
- SNRI:** Serotonin Norepinephrine Reuptake İnhibitor
- SSRI:** Selektif Serotonin Reuptake İnhibitor
- FDA:** Food and Drug Administration
- MAOI:** Monoamin Oksidaz İnhibitörleri
- GABA:** Gama-aminobutirik asit
- BDT:** Bilişsel-Davranışçı Terapi
- TMS:** Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
- REM:** Rapid Eye Movement
- EEG:** Elektroensefalografi
- SSS:** Santral Sinir Sistemi
- GH:** Growth Hormon
- HPA:** Hipotalamo-pitüiter-adrenal aks
- ACTH:** Adrenokortikotropik hormon
- PO₂:** Parsiyel Oksijen Basıncı
- PCO₂:** Parsiyel Karbondioksit Basıncı

POMC: Proopiomelanocortin

AIMS: Arthritis Impact Measurement Scales

EASIA: Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay

ELISA: Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay

FMSD: Fibromyalgia Sleep Diary

PRO: Patient reported outcome

BMI: Body mass index

AD-VAS: Ağrı Değerlendirmesi VAS

HGD-VAS: Hasta Global Değerlendirmesi VAS

DGD-VAS: Doktor Global Değerlendirmesi VAS

ÖZET

Seringeç Karabulut S. Fibromiyalji hastalarında balneolojik tedavinin uyku ve klinik semptomlar üzerine etkisinin kan leptin ve ghrelin düzeylerindeki değişim ile ilişkisinin incelenmesi; randomize tek kör çalışma. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji AD. Uzmanlık tezi. İstanbul. 2015.

Amaç : Balneolojik tedavinin fibromiyalji hastalarında uyku ve klinik semptomlar üzerine etkilerinin leptin ve ghrelin düzeylerindeki değişimlerle ilişkisini araştırmak.

Materyal ve metod: Çalışmaya ACR 2010 kriterlerine göre fibromiyalji tanılı 70 kadın hasta alınarak randomizasyonla iki gruba ayrıldı. Kontrol grubundan 7, tedavi grubundan ise 8 hasta çeşitli nedenlerle çalışmadan ayrıldı. Tedavi grubuna 10 seans, 20 dakika 38°C’de düz su banyosu ve sırt bölgesine 20 dakika 45°C ‘de peloid paket uygulandı. Kontrol grubuna tedavi verilmedi. Başlangıç, 12. gün ve 1. ayda değerlendirmeler yapıldı. Vizüel Analog Skala (VAS) ile ağrı (AD-VAS), hasta ve doktor (HGD-VAS ve DGD-VAS) global değerlendirmeleri, Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ), Beck Depresyon Ölçeği (BDI), Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ), Uykusuzluk şiddeti indeksi (ISI), uyku günlüğü, hassas nokta sayısı (HNS), rutin biyokimya, leptin ve ghrelin parametreleri değerlendirmede kullanıldı.

Bulgular: Tedavi grubunda AD-VAS, HGD-VAS, DGD-VAS, HAQ, FIQ, BDÖ, HNS ve ISI’de istatistiksel anlamlı iyileşme izlendi. Grupların kıyaslanmasında HNS, ISI, ağrı değerlendirmesi (VAS), HAQ ve FIQ’te tedavi grubu lehine anlamlı üstünlük saptandı. Tedavi grubunda leptin seviyelerinde başlangıca göre anlamlı artış izlendi. Leptin seviyelerindeki artış ile uyku latensi ve uyku indeksi arasında zayıf-orta düzeyde korelasyon saptandı.

Sonuç: Balneolojik tedavinin FMS’de klinik ve uyku parametrelerinde iyileşmeye ve leptin seviyelerinde artışa neden olduğu, leptin seviyelerindeki artışın uyku parametrelerindeki olumlu değişimle ilişkili olduğu gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji sendromu, Balneoterapi, Uyku, Leptin, Ghrelin

ABSTRACT

Seringeç Karabulut S. The effect of balneological treatment on sleep and clinical symptoms in fibromyalgia patients and this effect's relation with the alterations of serum ghrelin and leptin levels.; a randomized controlled single blind study. Istanbul University Istanbul Medical Faculty, Department of Medical Ecology and Hydroclimatology. Medical Specialty Thesis. Istanbul. 2015.

Aim: To observe the effect of balneological treatment on sleep and clinical symptoms in fibromyalgia patients and to investigate if this effect is related with changes of serum leptin and ghrelin levels.

Material and Method: 70 female patients with fibromyalgia ,diagnosed according to ACR 2010 criteria were enrolled in the study. Patients were randomly assigned to two groups. 7 patients from control group and 8 patients from treatment group dropped out from the study with different reasons. The patients in the treatment group had thermal water bath at 38°C for 20 minutes a day, and mud-pack treatment afterwards on back region at 45°C. Control group did not receive any treatment. Visual Analogue Scale (VAS), patient's global assessments (VAS), physician's global assessments (VAS) Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), Health Assessment Questionnaire (HAQ), Beck Depression Inventory (BDI), Insomnia Severity Index (ISI), leptin and ghrelin were outcome measures of the study. Patients were assessed at the beginning of the study, twelfth day and at the end of the first month.

Results: There was a statistically significant improvement in treatment group in terms of pain (VAS), physician's global assessments (VAS), FIQ, HAQ, BDI, TPC and ISI at the end of the treatment. In between-group comparisons, treatment group was found to be superior for improvement pain (VAS),TPC, HAQ,ISI and FIQ scores at the end of the treatment. Leptin levels were statistically significant elevated in the treatment group and leptin was associated with sleep index and sleep latency.

Conclusion: Balneological treatment improves sleep and clinical symptoms, and elevates leptin levels in fibromyalgia. A positive association was found between leptin levels and sleep parameters.

Key words: Fibromyalgia, Balneotherapy, Sleep, Leptin, Ghrelin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji sendromu (FMS) yaygın vücut ağrıları, belirli anatomik bölgelerde hassasiyet, kronik yorgunluk, uyku bozukluğu, tutukluk, subjektif şişlik gibi semptomların eşlik ettiği eklem dışı romatizmal hastalıktır. Hem fiziksel hem psikolojik bozukluğa yol açarak kişinin yaşam kalitesini bozar. Sıklıkla 30-50 yaş arası kadınları etkiler ve yapılan çalışmalarda prevalans tüm toplumda %1-4 arasında saptanmıştır (1). Kadınlarda erkeklerden 9 kat daha fazla görülmektedir. Etiyopatogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Nöroendokrin ve otonomik sinir sistemi dahil olmak üzere birçok sistemde bozukluk, genetik faktörler, psikososyal değişkenler ve çevresel stres faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (2).

Uyku bozuklukları FMS'li hastalarda yüksek sıklıkta görülmektedir. Hastalar en çok dinlendirici olmayan uykudan şikayet ederler. Kronik yaygın ağrı, yorgunluk ve tutukluğun dinlendirici olmayan uykuya bağlı olduğu düşünülmektedir. Ağrı uyku sürecini etkiler; uyku bozukluğu ise ağrı eşiğini düşürerek karşılıklı etkileşim içine girerler. Yapılan bir çalışmada FMS hastalarının %91,6'sında uyku yakınmalarının olduğu saptanmış ve bunların %51,4'nün şiddetli, devamlı ve hayat kalitesini bozucu nitelikte olduğu bildirilmiştir (3). 'Sıklıkla' uyku bozukluğu şikayeti olan kadınlarda 10 yıl içinde FMS gelişme riskinin 3 kat fazla olduğu, bu riskin 45 yaş üstü kadınlarda daha da arttığı ileri sürülmektedir (4). Uyku bozukluğunun bir endojen bozukluğa mı, yoksa anksiyete, depresyon veya FMS'nin gece ağrılarına bağlı olarak mı geliştiği kesin olarak bilinmemektedir. Deneysel bir araştırmada sağlıklı insanlarda uyku bozukluğu yaratarak tüm klinik belirtileriyle FMS tablosunun ortaya çıktığı gözlemlenmiş ve FMS patogenezi non-REM uykusundaki bozukluğun rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Kronik ağrı bozukluklarında %88 oranında uykusuzluk izlenirken, uykusuzluk şikayeti olanların yaklaşık %50'sinde kronik ağrı vardır (5).

FMS için küratif bir tedavi yöntemi bilinmediği için farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemler ile semptomların azaltılması amaçlanmaktadır. Kısa vadede farmakoterapinin etkinliği gösterilmiş olmasına karşın uzun vadede non farmakolojik yöntemlerin daha etkili olduğuna dair genel bir kabul vardır (6). Non farmakolojik tedavi

hasta eğitimi, bilişsel davranışçı tedaviler, egzersiz, sıcak-soğuk uygulamaları, balneolojik tedavi, elektroterapi uygulamaları, ve diğer komplementer ve alternatif yöntemlerden oluşur (7).

Non farmakolojik yöntemlerden biri olan balneoterapi, termomineral sular, peloidler ve gazların banyo, içme ve inhalasyon yöntemleri ile bir dizi hastalığın tedavisinde kullanımıdır (8). Son yıllarda FMS'de balneolojik tedavinin etkisini irdeleyen meta-analizlerde ağrı, hassas nokta sayısı ve yaşam kalitesi ölçeklerinde anlamlı iyileşmeler olduğu gösterilmiştir (9). Balneoterapinin komponentlerinden biri olan sıcak su banyosu ile vücut ısıtılmasının FMS hastalarının uyku parametrelerinde düzelmelere yol açtığı gözlenmiştir (10). Ancak uykudaki düzelmeye aracılık eden mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır.

Uyku, nöroendokrin fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir ve uyku bozuklukları metabolik değişikliklerle sonuçlanmaktadır. Leptin ve ghrelin lateral hipotalamusta bulunan uyku-uyanıklık döngüsünü ve besin alımını düzenleyen sisteme etki göstererek birbirlerinin etkilerini antagonize eden hormonlardır. Uyku süreleri ile leptin ve ghrelin düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı Wisconsin Uyku Kohort Çalışmasında ghrelin seviyelerinin uyku süresinin kısa dönemdeki değişimleri ile , leptinin ise uzun dönemdeki değişimleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu ilişkiyi araştıran bir çalışmada uyku süresi kısa olan kişilerde leptin seviyelerinin azaldığı ve ghrelin seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir (11). Başka bir çalışmada FMS hastalarında sağlıklı kontrollere göre leptin seviyelerinin anlamlı derecede düşük olduğu ve symptom şiddeti, fonksiyonel yetenek ve yaşam kalitesinin leptin düzeyleriyle negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Aynı çalışmada uyku bozukluğu olan hastalardaki leptin düzeyinin uyku bozukluğu olmayanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Leptinin HPA aksisi üzerinde negatif feedback etkisi ile kronik strese uyumu sağladığı ve leptin düzeyindeki düşüklük ile bu dengenin bozulmasının FMS patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (12). FMS'li hastalarda ghrelin seviyelerinin belirgin olarak daha düşük olduğu ve hassas nokta sayısı ve uyku bozuklukları ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (13).

Literatür incelendiğinde uyku bozuklukları ve ağrının FMS hastalarının yaşam kalitesini en çok bozan semptomlar olduğu görülmektedir. Hem ağrı hem de uyku

regulasyonunda rolü olduğu düşünölen ghrelin ve leptinle ilgili çalışmalar FMS patogenezinin anlaşılması ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde yol gösterici olabilir.

Bu çalışma ile balneolojik tedavinin FMS hastalarında uyku ve klinik semptomlar üzerine etkilerinin gözlenmesi ve bu etkinin leptin ve ghrelin düzeylerindeki değışimlerle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Balneolojik tedaviler nöroendokrin fonksiyonlarda yaptıkları düzenlemelerle uyku parametrelerinde iyileşmeye yol açarlar. Ghrelin ve leptin gibi hormonlar bu etkiye aracılık ediyor olabilirler. Balneolojik tedavinin FMS'de uyku üzerindeki olumlu etkisinde leptin ve ghrelin rolünün araştırılması, aynı zamanda leptin ve ghrelinin rol aldığı başta obezite olmak üzere diğer metabolik hastalıkların tedavisinde balneoterapinin yerinin netleşmesine katkıda bulunabilir. Bu uygulama hastanın bulunduğu ortamda yapılacağından aynı zamanda da maliyet etkin ve ilaç tedavisi ile karşılaştırıldığında yan etkisi az olan bir tedavi olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FİBROMİYALJİ SENDROMU

2.1.1. TANIM

Fibromiyalji sendromu (FMS), kronik yaygın ağrı, hiperaleji, allodini ve ağrı eşiği azalması ile karakterize eklem dışı bir romatizmal hastalıktır. Yorgunluk, depresyon, anksiyete, uyku düzensizliği, baş ağrısı, değişken barsak alışkanlığı, karın ağrısı ve sık idrara çıkma gibi yakınmalar hastalığa sıklıkla eşlik etmektedir (14).

FMS terimi Latince ‘fibro’ fibröz doku, yunanca ‘myo’ kas ve ‘algos’ ağrı kelimelerinden köken alarak, kas ve bağ doku ağrısı anlamına gelen terim olarak literatüre girmiştir.

2.1.2. TARİHÇE

'Fibromiyalji' terimi nispeten yeni olmakla birlikte, yüzyıllardan beri bu durum tıp literatüründe tarif edilmiştir (15). 16. yüzyılın sonlarında Baillou kas ağrıları için “**romatizma**” terimini kullanmıştır (2). 1904 yılında İngiliz nörolog Sir William Gowers ağrının kas fibröz dokusunda inflamasyona bağlı olarak ortaya çıktığını ifade ederek kas romatizmasını “**fibrozit**” olarak adlandırmıştır (16). Aynı yıl yine bir İngiliz olan Stockman ağrılı kas nodülü biyopsilerinde inflamasyona ait bulgular bildirmiş ve Gowers’in inflamasyon teorisini desteklemiştir (17). Daha sonraki yıllarda '**nodüler fibromiyozit**' (Telling, 1911), '**miyofasit**' (Albee, 1927), '**miyofibrozit**' (Murray, 1929), '**nörofibrozit**' (Clayton, 1930), '**idiyopatik miyalji**' (Gutstein-Good, 1940), '**romatizmal miyalji**' (Good, 1941), '**allerjik-gerilim-yorgunluk sendromu**' (Speer, 1954) ve '**miyodisnörone**' (Gutstein, 1955) gibi çeşitli terimler yaygın kas ağrılarıyla karakterize tabloyu tanımlamada kullanılmıştır (2).

İlk uyku elektroensefalogram çalışması 1975 yılında Moldofsky ve arkadaşları tarafından yapılmış, hassas noktalar tanımlanmıştır (18). Yunus ve arkadaşlarının 1981'de FMS ile ilgili yaptıkları ilk kontrollü klinik çalışmada 'fibrozit' yerine 'fibromiyalji' teriminin kullanılmasının daha uygun olacağı söylenmiştir (2, 18).

1990 yılında fibromiyalji için Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) kriterleri geliştirilmiş, bu kriterlerin klinik pratikteki uygulama zorlukları ve epidemiyolojik araştırmalarda kullanılamaması nedeniyle 2010 yılında ağırlı bölge ve somatik semptomların değerlendirildiği yeni kriterler oluşturulmuş, bu kriterler de 2011 ve 2013 yıllarında modifiye edilmiştir (19, 20).

2.1.3. SINIFLANDIRMA

FMS primer ve sekonder olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılır. Vakaların yaklaşık %80'ini oluşturan primer FMS'de altta yatan organik bir neden bulunmazken, sekonder FMS'de diğer hastalıklar eşlik eder (21).

Klinik semptomların çok çeşitli olması ve tedaviye farklı yanıtlar gözlemlenmesi nedeniyle primer fibromiyalji alt gruplara ayrılmıştır (21-23).

Giesecke ve arkadaşları psikososyal (depresyon/anksiyete), bilişsel (katastrofi /ağrı üzerinde kontrol) ve nörobiyolojik (hassasiyet) faktörleri temel alarak, Thieme ve arkadaşları ise çok boyutlu ağrı envanteri kullanarak üç fibromiyalji grubu bildirmişlerdir (22,23). Thieme ekibi, yakın zamanda ağrı karakterleri, ağrı ve strese bilişsel, duygusal ve davranışsal yanıtlarına göre fibromiyalji hastalarında dört alt küme tanımlamışlardır (24). Ancak günümüzde yaygın kullanılan sınıflandırma, Müller ve arkadaşlarının klinik semptom ve bulgular esas alınarak yaptıkları sınıflandırmadır (21) (**Tablo2-1**)

Tablo 2-1: Müller ve arkadaşlarının FMS sınıflandırması (21)

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

2.1.4. EPİDEMİYOLOJİ

Hastalarda kronik yaygın ağrının ve FMS semptomlarının başlangıç zamanının bilinmemesinden dolayı FMS’de insidans değil prevalans bildirilmesinin daha doğru olduğu düşünülmektedir ve FMS ile ilgili insidans çalışmalarının sayısı oldukça azdır. Norveç’te yaşayan 26-55 yaş arası kadınlarda yapılan bir çalışmada yıllık FMS insidansı 583/100.000 olarak bildirilmiştir (25). Toplum bazlı bir retrospektif kohort çalışmada ise insidans hızları erkeklerde yılda binde 6,88; kadınlarda ise yılda binde 11,28 bulunmuştur (26).

FMS kadınlarda, 50 yaş üstünde, düşük eğitim ve düşük sosyoekonomik düzeyli kişilerde, kırsal bölgede yaşayanlarda ve obeslerde daha sık görülür (1).

ACR 1990 kriterlerine göre Wichita Kansas’ta yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, toplumdaki FMS prevalansı 2% (kadınlarda 3,4%, erkeklerde 0,4%) bulunmuştur (27). Avrupa’da Fransa, Almanya, İtalya, Portekiz ve İspanya olmak üzere beş ülkede yapılan çok uluslu çalışmada toplumdaki prevelansın 4,7% (kadınlarda 5,8%, erkeklerde 3,5%) olduğu gösterilmiştir (28).

ACR 2010 kriterleri kullanılarak Amerika’da yapılan ilk prevelans çalışmasında FMS prevelansı kadınlarda 7,71%, erkeklerde, 4,8% (29), Almanya’da yapılan bir çalışmada kadınlarda 2,4%, erkeklerde 1,8% ve ortalama 2,1% bulunmuştur (30).

ACR 1990, 2010 ve modifiye 2010 sınıflandırmalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada FMS prevelansı sırasıyla 1,7%, 1,2% ve 5,4% bulunmuştur (31).

Ülkemizde Diyarbakır’da yapılan bir çalışmada FMS prevelansı 8,8% olarak bildirilmiş, kadınlarda erkeklerden 2,45 kat, kentsel yörelerde kırsal yörelere göre 2,3 kat daha fazla saptanmıştır (32). Trabzon’da 20-64 yaş arası toplam 1930 kadının katılımı ile gerçekleştirilen bir çalışmada FMS prevelansı 3,6% bulunmuş, bu oran 50-59 yaş grubunda, eğitim görmeyenlerde, dul olanlarda ve yıllık geliri 2000 USD ’nin altında olanlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (33).

2.1.5. ETİYOPATOGENEZ

Fibromiyaljinin etiyolojisi ve patogenetik mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmalardan elde edilen bulgular, yaygın ve kronik ağrının gelişiminde periferik ve santral mekanizmaların rol oynadığına işaret etmektedir (2, 34).

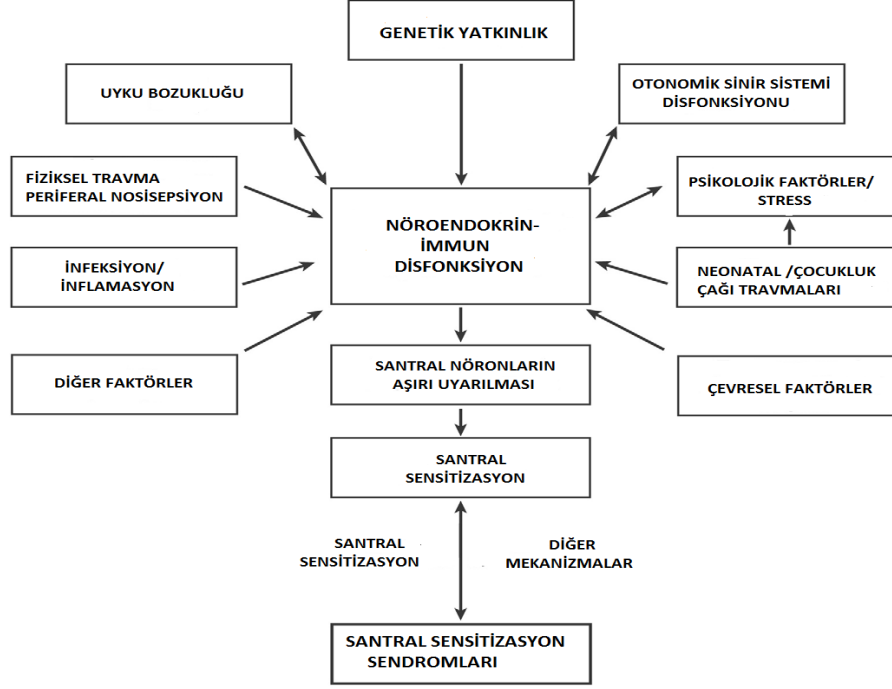
Periferik mekanizmalarla ilgili araştırmalarda yeterli kanıtlar bulunamadığı için son yıllarda santral mekanizmalar üzerinde daha çok yoğunlaşmıştır.

Santral sensitizasyon hipotezi

Santral sensitizasyon, periferik stimuluslara nöronal hipereksitabilite durumu olup klinikte hiperaljezi (ağrılı uyarana abartılı yanıt olması), refere ağrı ve allodini (normalde ağrı oluşturmeyen uyaranların ağrıya neden olması) ile karakterizedir. FMS hastalarında sıcak ve soğuk duyum eşiği ve ağrıya toleransın azalmış olması, ağrılı uyaran refleks eşiğinin düşük olması santral uyarılabilirlikle ilişkilidir (35, 36).

FMS, kronik yorgunluk sendromu, irritabl barsak sendromu, baş ağrısı, migren, temporomandibular bozukluklar, miyofasial ağrı sendromu, huzursuz bacak sendromu, uykuda periyodik ekstremite hareketleri, çoklu kimyasal hassasiyet, primer dismenore, kadın üretral sendromu / interstisyel nefrit, posttravmatik stress bozukluğu gibi durumlar santral sensitizasyon sendromları içinde yer almaktadır (37) (**Şekil 2-1**).

Şekil 2-1:Santral sensitizasyon sendromlarının biyofizikososyal mekanizmaları (35, 37).



Kronobiyolojik hipotez

Moldofsky ve arkadaşları fibromiyaljili hastalarda görülen sabahları dinlenememiş uyanmadan yola çıkarak uyku sırasında elektroensefalografi (EEG) paternlerini incelemişler ve EEG’de alfa non-REM anomali saptamışlardır (38).

Kantermann ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada geç kronobiyolojik özellikler gösterenlerin fibromiyalji sendromundan daha fazla etkilendiklerinin görülmesi, fibromiyaljide sirkadiyen ritm değişiklikleri ya da farklılıklarının etkisinin olduğu hipotezini desteklemektedir (39).

Karışıklık ve kaos teorisi ve otonomik disfonksiyon hipotezi

Kaos teorisi insan psikolojisindeki karmaşık sistemler ve kaos fraktallerinden temel alır. Hastalığın yapısal bir bozukluğa bağlı olmadığını, sadece disfonksiyon olduğunu ileri sürer (40, 41).

FMS'nin klinik semptomlarının otonomik disfonksiyona bağlı olduğu kontrollü klinik çalışmalarla gösterilmiştir. FMS'de kronik bir otonom sinir sistemi hiperaktivitesi olmasına rağmen strese karşı sempatik cevap yetersizdir. FMS kliniğinde sempatik

hiperaktivite belirtileri görülmesi, sempatolitik tedaviye yanıt vermesi ve norepinefrin enjeksiyonu ile alevlenmesi otonomik disfonksiyon hipotezini desteklemektedir (2, 41).

Genetik hipotez

FMS'nin bazı ailelerde kümelendiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (42). FMS'li hastaların kan bağı olan akrabalarında FMS prevelansı %19-26 bulunmuş, ailelerle yapılan araştırmalarda FMS ile insan lökosit antijeni (HLA) doku grupları arasında ilişki saptanmıştır (43, 44).

FMS patogeneğinde serotoninerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerdeki gen polimorfizmlerinin rolü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak FMS'ye spesifik olmayan bu polimorfizmler FMS ile ilişkili sendromlarda, duyu durum bozuklukları ve somatizasyon bozukluklarında da görülebilir (45-47). Katekolamin-O-metil transferaz (COMT) Val158Met polimorfizmi ile FMS duyarlılığı arasında ilişki saptanmıştır (48). Genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörler FMS gelişimine neden olabilir (46).

İmmün disfonksiyon hipotezi

İnflamasyonda önemli rol oynayan Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF-a), IL-1, IL-6 ile IL-8'in sempatik sinir sistemi ve HPA aks regülasyonunda etkili olabileceği düşünülmekte olup, yapılan çalışmalarda bu sitokinlerin doğrudan santral ve periferik nöropatik ağrının oluşumunda rol oynadıkları gösterilmiştir. Sitokinlerle ilgili 1990'lı yıllardan beri yapılmakta olan çalışmalarda IL-1Ra, IL-6 ve IL-8 seviyelerinin FMS'li kişilerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. IL-8'in sempatik ağrıyı arttırması, IL-6'nın ise hiperaljezi, yorgunluk ve depresyona neden olması bu sitokinlerin FMS semptomlarının modülasyonunda rol oynadıklarını düşündürmektedir (49, 50).

İnfeksiyon hipotezi

FMS'de HIV, HCV ve Lyme Hastalığı etkeni gibi infeksiyöz ajanların etken olabileceği düşünülmektedir. Aşılamanın da FMS ve ilişkili sendromları tetikleyici rolü olduğunu öne süren pekçok çalışma vardır. Ancak bu konuda daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır (51).

Karma hipotez

Bennett'in geliştirdiği, FMS semptomlarının santral ve periferik mekanizmalar arasında kompleks bir etkileşimden kaynaklandığını ileri süren bu hipoteze göre; genetik

yatkınlık, büyüme hormonu salgılanmasında ve HPA aks fonksiyonunda bozukluk, alfa EEG non-REM uyku bozukluğuna ya da bölgesel bir ağrı sendromuna bağlı olarak, düşük düzeyli fiziksel eforla kas mikrotravmaları olur. Bu mikrotravmalara bağlı ağrı meydana gelir. Kas onarımı ve homeostaz için büyüme hormonu gerekli olduğundan normal iyileşme gerçekleşemez. Aynı zamanda non-REM uyku bozukluğu ile ilişkili yorgunluk ve kas ağrıları, fiziksel inaktivite ve kondisyon bozukluğuna yol açarak kas mikrotravmasını arttırmaktadır (2, 52).

Nosiseptif hipotez (Santral sinir sistemi disfonksiyonu)

Çok geniş klinik semptom yelpazesine sahip FMS'nin en önemli semptomu olan ağrının, aynı zamanda FMS'nin nedeni olduğu ileri sürülmektedir (2). FMS'de santral ve periferik nosisepsiyon bozuklukları tanımlanmıştır ve bu bozuklukların ağrı artışı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. FMS'li hastalarda, ağrı algılaması ile ilişkili olarak nöropeptid düzeylerindeki değişikliklerin yanı sıra beyin yapılarının fonksiyonel aktivitesinde bozukluklar olabileceği bildirilmiştir (53).

Stres hormon hipotezi

Travma, enfeksiyon veya psikososyal olaylar tarafından tetiklenen kortizol eksikliğinin FMS'ye neden olduğu ileri sürülmektedir. Nitekim kortizol eksikliği kliniği FMS ile oldukça benzerlik göstermektedir (2).

FMS'nin erken ve kronik dönemlerinde farklı fizyopatolojik mekanizmaların etkili olabileceği öne sürülmüştür. Çünkü, tanıdan sonraki 2 yıl içinde tedavi edilen FMS hastalarının yarısından fazlası, tedaviyi izleyen 24 ay sonunda ACR kriterlerini karşılamazlarken, beş yıldan fazla süredir semptomları olan hastaların neredeyse tamamı tedaviye rağmen 24 ay içinde ACR kriterlerini karşılıyor olurlar (49).

2.1.6. KLİNİK BELİRTİLER

FMS hastalarında en sık belirti yaygın ve multifokal, iniş çıkışlar gösteren ve çoğu zaman yer değiştirici olan santral ağrıdır. Ağrının daha genel algılanmasıyla kronik baş ağrıları, boğaz ağrısı, karın ağrısı ve pelvik ağrı çok sık görülür. Ağrıya sıklıkla yorgunluk, uyku bozuklukları ve bilişsel sorunlar eşlik eder (15, 54).

FMS'da klinik tabloyu oluşturan belirtiler oldukça çeşitlilik gösterir. Bel ağrısı, tekrarlayan baş ağrıları, eklem ağrısı, kas kasılması, karıncalanma ve denge problemleri

en sık görülen semptomlardır. İrritabl barsak sendromu, uyuşukluk, kronik yorgunluk, şişkinlik, depresyon, anksiyete, sinus problemleri, dişlerde bozukluk, huzursuz bacak sendromu, kulaklarda çınlama, çene ağrısı, idrar problemleri ve döküntü azalan sıklıkta görülen diğer belirtilerdir (55).

Belirtilerden en şiddetli olanları sabah tutukluğu, yorgunluk, dinlenememiş uyanmak ve ağrıdır. Bunları unutkanlık, konsantrasyon bozukluğu, uykuya dalmakta güçlük, kas kasılması, anksiyete, depresyon, baş ağrısı, sinirlilik, huzursuz bacak sendromu, karın ağrısı, denge güçlüğü, ayakta ve ayak bileğinde şişlik, sersemlik, idrar problemleri ve döküntüler izler (55). FMS hastalarının yaklaşık %54'ünde birden fazla şiddetli somatik belirti, %33'ünde ise ikiden fazla şiddetli somatik belirti gözlenir (30).

Duygusal stres, hava değişiklikleri, uyku problemleri, yorucu aktiviteler, mental stres, endişe, seyahat, ailede çatışmalar, enfeksiyon, allerji gibi birçok etkenin klinik belirtileri kötüleştirdiği bilinmektedir (55).

2.1.7. TANI

FMS ACR 1990 Tanı Kriterleri

FMS tanısı için aşağıdaki iki bulgunun olması gereklidir:

1-Yaygın ağrı öyküsü: Vücudun sağ ve sol tarafında, belin üstünde ve altında ağrı olmalıdır. Ek olarak aksiyel iskelet (boyun, göğüs ön duvarı, torakal omurga veya bel) ağrısı olmalıdır. Ağrı en az üç aydır devam ediyor olmalıdır.

2- Palpasyonla 18 hassas noktadan 11 tanesinde ağrı: Dijital palpasyon yaklaşık 4 kg kuvvet ile yapılmalıdır. 18 noktanın yerleşimi şöyledir:

- Oksiput: Bilateral, suboksipital kas insersiyolarında
- Alt serikal: Bilateral, C5-7 intertransvers alanın önünde
- Trapez: Bilateral, üst kenarın orta noktasında
- Supraspinatus: Bilateral, spina skapula medial sınıra yakın origolarda
- İkinci kosta: Bilateral, ikinci kostokondral bileşkenin üst-dış kısmında
- Lateral epikondil: Bilateral, epikondillerin 2 cm distalinde
- Gluteal: Bilateral, kalçaların üst-dış kadranında
- Büyük trokanter: Bilateral, trokanterik çıkıntının arkası
- Diz: Bilateral, eklem çizgisi proksimalindeki medial yağ yastıkçığında

Tanıyı standardize eden bu kriterler uzun yıllardır kliniklerde kullanılmaktadır. Ancak hassas nokta değerlendirmesinin klinik pratikte kullanımının zor olması, klinisyenler için zaman alıcı olması ve tecrübe gerektirmesi gibi nedenlerle çeşitli itirazlar gündeme gelmiştir. Hastayla değerlendiren kişi arasındaki etkileşime bağlı olarak sonuçlar değişir ve bu nedenle klinisyenler tarafından bu değerlendirme yönteminin geçerlilik ve güvenilirliği ile ilgili endişeler bildirilmiştir.

Wolfe hassas noktaları 'sıkıntı için sedimentasyon hızı' olarak tarif etmiştir; çünkü toplum-temelli çalışmalarda sıkıntılı, sorunlu kişilerde hassas noktaların daha sık olduğu görülmüştür (56). Ayrıca sadece kronik yaygın ağrı ve hassas noktaların varlığı FMS'nun yorgunluk ve uyku bozukluğu gibi diğer önemli semptomlarını değerlendirmede yetersiz kalmıştır. Tüm bu sorunları çözmek için hassas nokta sayımı içermeyen ve semptomları değerlendirmek için şiddet skalası içeren ACR 2010 kriterleri geliştirilmiştir (20, 57).

FMS ACR 2010 Tam Kriterleri

Yaygın ağrı indeksi (WPI-Widespread pain index): Hastanın son bir hafta boyunca ağrıyan bölgelerinin sayısını yansıtan bir skaldır. Toplam skor 0-19 arasındadır. Omuz kuşağı (sağ/sol), üst kol (sağ/sol), ön kol (sağ/sol), çene (sağ/sol), kalça (sağ/sol), uyluk (sağ/sol), alt bacak (sağ/sol), boyun, sırt, bel, göğüs, karın olmak üzere 19 bölge ağrı açısından sorgulanır ve hastanın beyanına göre ağrıyan her bölgeye bir puan verilecek şekilde hesaplama yapılır.

Semptom şiddet skoru (SSS-Symptom Severity Score) : Hastanın son bir haftadır yorgunluk, dinlenememiş uyanma, bilişsel belirtiler ve genel somatik belirtilerden oluşan 4 semptomunun şiddetine göre puanlanır. Toplam skor 0-12 arasındadır.

- Yorgunluk, dinlenememiş uyanma ve bilişsel belirtilerin şiddetinin değerlendirilmesi;

0: Sorun yok, 1: Hafif /ara sıra, 2: Orta derece /Sıklıkla, 3: Şiddetli/ Yaygın/ Devamlı

- Genel somatik belirtilerin şiddetinin değerlendirilmesi ise;

0: Semptom yok, 1: Az sayıda semptom, 2: Orta sayıda semptom, 3: Çok sayıda semptom

Genel somatik semptomlar: Kas ağrısı, irritabl barsak, hafıza sorunları, yorgunluk, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karın ağrısı/kramp, uyuşma/karınalanma, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, kabızlık, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, bulanık görme, ateş basması, saç dökülmesi, sık idrara gitme, ağrılı idrar yapma, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, reynaud fenomeni, kulak çınlaması, ürtiker, kusma, midede ekşime/yanma, oral ülser, tat duyusunda azalma-değişme, göz kuruluğu, nefes darlığı, iştah kaybı, raş, güneşe hassasiyet, işitme güçlüğü, kolay morarma.

Tanı için aşağıdaki üç koşulun karşılanması gereklidir:

- 1-WPI ≥ 7 ve SS ≥ 5 ya da WPI 3-6 ve SS ≥ 9
- 2-Semptomlar en az üç aydır aynı düzeyde olmalıdır.
- 3-Hastada ağrıyı açıklayacak başka bir hastalık olmamalıdır.

Çalışmalarda ACR 1990 kriterlerini karşılayan hastaların, %80'in üzerinde bir oranla 2010 kriterleriyle de doğru olarak sınıflandırıldığı gösterilmiştir (20, 58). ACR 2010 kriterleri daha geniş klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmak amacıyla hastaların kendi kendilerini değerlendirebileceği şekilde modifiye edilmiştir (59).

FMS ACR 2011 Kriterleri

Modifiye edilmiş ACR 2010 kriterlerinde yaygın ağrı indeksindeki 19 bölge ve semptom şiddet ölçeğindeki yorgunluk, dinlenememiş uyanmak ve bilişsel belirtileri korunmuş, somatik belirtiler modifiye edilmiştir. Çok sayıda somatik belirti yerine, hastaların son 6 aydaki "karın ağrısı/kramp, depresyon ve baş ağrısını" evet/hayır şeklinde cevaplamaları istenmiştir. Evet, "1 puan", hayır "0 puan" olarak belirlenmiş ve sorgulanan üç somatik bulgudan (baş ağrısı, karın ağrısı, depresyon) alınan maksimum puan üç olarak kaydedilmiştir. SS ile elde edilen maksimum puan değişmemiş, WPI'den alınan maksimum 19 puan, SS toplamındaki maksimum 12 puanla birleştirilmiş ve tüm bu kriterler "0-31 puanlık fibromiyalji semptom (FS) ölçeğinde" toplanmıştır. Puanlamada kesme değeri 13 olarak belirlenmiştir (59) Sonrasında yapılan çalışmalarda duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek olan modifiye ACR 2010 kriterlerinin birinci basamakta klinisyenler tarafından FMS tanısı koymada rahatlıkla kullanılabileceği belirtilmiştir (60, 61).

Bennet ve arkadaşlarının 2010 ACR Fibromiyalji tanı kriterlerinin 2011 yılındaki modifikasyonunu test etmek ve yeni alternatif bir tanı kriteri geliştirmek amaçlı yaptıkları çalışmada 2011 ACR kriterlerinin 1990 ACR kriterlerine kıyasla %83 duyarlılık, %67 özgünlük ve %74 doğru sınıflandırma özelliği olduğu gösterilmiştir. Alternatif kriter %81 duyarlılık, %80 özgünlük ve %80 doğru sınıflandırma özelliği göstermiştir. Diyebiliriz ki, ACR 2011 kriterleri hastalık karakteristiklerini ortaya koymada güçlü bir tanı kriteridir, alternatif kriter ise daha yüksek özgünlük ve kullanım kolaylığı ile üstündür (19).

FMS ACR 2013 Alternatif kriterler

Ağrı bölgesi envanteri (PLI- Pain location inventory): Son 7 gün boyunca sürekli ağrı hissedilen bölgeler seçilir. Toplam puan 0-28 arasındadır.

Boyun, çene (sağ/sol), sırt orta-üst kısmı, sırt orta- alt kısmı, göğüs ön kısmı, sırt (sağ/sol), bel (sağ/sol), omuz (sağ/sol), kol (sağ/sol), el bileği (sağ/sol), el (sağ/sol), kalça (sağ/sol), uyluk (sağ/sol), diz (sağ/sol), ayak bileği (sağ/sol), ayak (sağ/sol) olmak üzere toplam 28 bölgedeki ağrı hesaplanır.

Semptom etki anketi (SIQR-Symptom Impact Questionnaire): Son 7 gün içinde 10 klinik semptomun şiddetinin değerlendirildiği ankettir. Her soru 10 puan üzerinden değerlendirilir. Toplam puan 0-100 aralığındadır. SIQR belirti skoru toplam puanın ikiye bölünmesi ile hesaplanır.

Ağrı, enerji, tutukluk, uyku, depresyon, unutkanlık, anksiyete, dokunmaya karşı hassasiyet, denge problemleri, yüksek ses-parlak ışık-kokular ve soğuğa karşı hassasiyet SIQR’de değerlendirilen semptomlardır.

FMS tanısı koymak için aşağıdaki 3 şartın karşılanması gerekir (19):

1-Semptomlar en az son üç aydır sürekli olmalı

2-PLI $\geq$ 17

3-SIQR $\geq$ 21 olmalıdır

2.1.8. AYIRICI TANI

FMS'deki yakınmaların büyük oranda subjektif olması, hastalığın kronik ağrı sendromu ve psikosomatik hastalıklardan ayırıcı tanısında zorluk çıkarmaktadır (62). Fibromiyalji ile örtüşen semptomatolojiyi paylaşan pek çok hastalık vardır ve fibromiyalji ayırıcı tanısına giren birçok hastalık, sıklıkla fibromiyaljiye eşlik ederler.

Tablo2-2. Fibromiyaljide ayırıcı tanı

Romatolojik hastalıklar	❖ Polimiyalja romatika ❖ Miyofasiyal ağrı sendromu ❖ Romatoid artrit ❖ Sistemik lupus eritematozus ❖ Sjögren sendromu ❖ Ankilozan spondilit
Endokrin hastalıklar	❖ Hipotiroidizm ❖ Hiperparatiroidizm ❖ Büyüme hormonu eksikliği ❖ Osteomalazi
Metabolik yetersizlikler	❖ Vitamin B12 eksikliği ❖ Demir eksikliği anemisi
İnfeksiyonlar	❖ Lyme hastalığı ❖ Hepatit C
Maligniteler	❖ Multipl myelom ❖ Metastatik neoplaziler
Psikiyatrik bozukluklar	❖ Somatoform ağrı bozuklukları ❖ Somatizasyon bozuklukları
Nörolojik hastalıklar	❖ Tuzak nöropatiler ❖ Metabolik miyopatiler ❖ Myastenia gravis
Diğer	❖ İlaç kullanımına sekonder miyalji (statinler,fibratlar, H2 reseptör antagonistleri) ❖ Madde bağımlılığı veya yoksunluğu

2.1.9. TEDAVİ

Hastalığın patofizyolojisi anlaşılamadığı için küratif bir tedavi yöntemi yoktur, tedavi semptomlara yöneliktir. Tedavide ağrı, uyku bozuklukları, yorgunluk, depresyon, fiziksel ve bilişsel yetersizliklerin giderilmesi hedeflenmelidir (6).

Günümüzde tedavide genel yaklaşım hasta eğitimi, destekleyici danışmanlık, davranış değişikliği, fiziksel kondisyonlama ve sınırlı farmakolojik müdahalelerin birleşimidir. FMS tedavisinde hiçbir ilaç ya da ilaç dışı tedavinin tek başına etkili olduğu gösterilememiştir (54). Multidisipliner prensiple çalışacak ekipte klinisyenle birlikte fizyoterapist, psikolog, sosyal hizmet uzmanı, uğraşı terapisti, endokrinolog ve diyetisyen bulunmalıdır.

Amerikan Ağrı Derneği (American Pain Society-APS), Avrupa Romatoloji Derneği (European League Against Rheumatism-EULAR) ve Alman Bilimsel Tıp Derneği (Association of the Scientific Medical Societies in Germany-AWMF) FMS için tedavi rehberleri yayımlamışlardır (14, 63-65) (**Tablo 2-3**). Bu rehberlerdeki kanıtlar düzeylere ve önermeler derecelere ayrılarak tedavi önerileri yapılmıştır (66).

Kanıt düzeyleri:

- **I** : Çok sayıda randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinin bulguları
- **II** : En az bir adet randomize kontrollü çalışmadan elde edilen bulgular
- **III** : Randomize olmayan, kontrollü, tek-grup, pre-post, kohort, eşleştirilmiş olgu-kontrol gibi iyi düzenlenmiş çalışmalardan elde edilen sonuçlar
- **IV** : Karşılaştırmalı veya ilişkisel tanımlayıcı ve olgu çalışmaları gibi deneysel olmayan iyi düzenlenmiş çalışmalardan elde edilen sonuçlar
- **V** : Olgu raporları ve klinik örneklerden elde edilen sonuçlar

Önerme dereceleri:

- **A** : Tip I bulgu veya tip II,III,IV çalışmalardan elde edilen uyumlu bulgular
- **B** : Tip II,III veya IV bulgular vardır ve genellikle birbirleri ile uyumludur
- **C** : Tip II,III veya IV bulgular vardır fakat birbirleri ile uyumsuzdur
- **D** : Çok az bulgu vardır veya sistemik ampirik bulgu yoktur

Tablo 2-3: FMS için önerilen üç tedavi kılavuzunun karşılaştırılması (64)

TEDAVİ	APS		EULAR		AWMF	
	KD	ÖD	KD	ÖD	KD	ÖD
Aerobik egzersiz	I	A	IIb	C	Ia	A
Bilişsel davranışçı tedavi	I	A	IV	D	Ia	A
Amitriptilin	I	A	Ib	A	Ia	A
Siklobenzaprin	I	A	-	-	Ia	C
Çoklu tedavi	I	A	-	-	Ia	A
Tramadol	II	B	Ib	A	IIb	C
Balneoterapi	II	B	IIa	B	IIb	B
Sadece hasta eğitimi	II	B	-	-	Ia	B değil
Hipnoterapi	II	B	-	-	IIb	B
Biyofeedback	II	B	-	-	IIb	B değil
Masaj	II	B	-	-	IIb	B
Antikonvülzanlar	II	B	Ib	A	IIb	B
SSRI (Floksetin)	II	B	Ib	A	IIb	B
SNRI (Duloksetin)	II	B	Ib	A	IIb	B
Opioidler	III	C	IV	D değil	IV	C değil
Akupunktur	II	C	-	-	Ia	A değil
Tetik nokta enjeksiyonu	III	C	-	-	IV	C değil

* KD: Kanıt düzeyi

**ÖD: Önerme gücü

2.1.9.1. İlaç Tedavisi

Analjezikler

FMS tedavisinde kortikosteroidler, opiatlar ve non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlarla (NSAII) ilgili pek çok çalışma yapılmış ancak yeterli etkinlik görülmemiştir. Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu ile birlikte bir miktar opioid aktivitesi olan tramadolün tek başına veya parasetamol ile kombine olarak kullanımının etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (7, 14, 15, 67).

Antidepresanlar

FMS için en sık kullanılan farmakolojik ajan trisiklik bileşenlerin (*amitriptilin* ve *siklobenzaprin*) düşük dozlarıdır. Trisiklik antidepresanların (TCA) ağrı, uyku bozukluğu ve yorgunluk gibi belirtiler üzerinde etkili olduğunu gösteren pek çok randomize kontrollü çalışma mevcuttur (6, 57).

Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinden (SSRI) *fluoksetin*, *sitalopram* ve *paroksetin* de antidepresan dozlarında FMS'de ağrı, uyku ve duygudurum üzerine etkilidirler. Etkileri TCA'dan daha zayıf olsa da yan etki profilleri daha iyidir (7, 15).

Selektif noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) hem güçlü ağrı kesici etkileri hem de az yan etkileri olmaları nedeniyle FMS tedavisinde tercih edilirler. *Duloksetin* 2008, *Milnasipran* ise 2009 yılında FMS tedavisi için FDA (Food and Drug Administration) tarafından kabul edilmiştir. *Milnasipran* sadece ağrı üzerine etki gösterirken, *duloksetinin* ağrıyla birlikte uyku bozuklukları, yorgunluk, duygudurumu, fonksiyonel yetersizlik ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (6, 7, 57, 68).

Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) olan *moklobemid* ve *pirlindol* de ağrı üzerinde etkili bulunmuşlardır (14).

Antikonvülzanlar

Gama-aminobutirik asit (GABA) analogu ve antiepileptik ajan olan *pregabalin* FDA tarafından FMS tedavisinde ilk onaylanan ilaçtır (63). *Pregabalin* tedavisinin ağrı ve uyku kalitesi üzerinde belirgin olumlu etkileri olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır. *Gabapentinin* de FMS'li hastalarda ağrı tedavisinde güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir (69, 70).

Diğer ilaçlar

Pramipeksol bir dopamin agonistidir ve FMS'li hastalarda hem ağrıyı hem de uykuyu iyileştirebileceği gösterilmiştir.(7, 14, 15).

Santral etkili alfa2 adrenerjik agonisti olan *Tizanidin*, ağrı ve yaşam kalitesi ölçütleri gibi FMS 'nin çeşitli parametrelerinde iyileşmeler yapar (14, 15).

Sodyum oksabat (gama- hihroksibutirat) güçlü sedatif özellikleri olan bir GABA prekürsörüdür FMS hastalarında ağrı, yorgunluk ve uyku mimarisini iyileştirmede yararlı olduğu gösterilmiştir. Ancak bu ajanın kötüye kullanım potansiyeli nedeniyle FDA 2010 yılında FMS tedavisi için kullanım onayı başvurusunu reddetmiştir (7, 71, 72).

Melatonin tek başına ya da *amitriptinle* kombine edilerek kullanımının FMS hastalarında ağrıyı önemli ölçüde azalttığı ve uykuyu iyileştirdiği gösterilmiştir (73).

Düşük IGF-1 düzeyi olan FMS hastaları ile yapılan bir çalışma, düşük doz *büyüme hormonu* tedavisinin ağrı ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkilerini göstermiştir (74).

2.1.9.2. İlaç Dışı Tedavi Yöntemleri

Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT)

Akut ağrı sırasında ortaya çıkan ve koruyucu özelliği olan davranışsal, bilişsel ve fizyolojik reaksiyonlar uzun dönem devam ettiğinde zararlı hale gelmektedir. Bu prensipten yola çıkarak BDT kronik ağrı tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (75).

BDT, tüm belirtileri azalttığı gösterildiği için FMS'de en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir ve tedavi kılavuzlarının çoğunda birinci seçenек tedavi yöntemi olarak önerilmektedir (75-77).

Egzersiz

Aerobik, güçlendirme, germe, gevşeme ve akuatik egzersizlerin FMS tedavisinde ağrı ve fonksiyonel yetersizlik başta olmak üzere çoğu semptomda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (6, 78, 79).

Su içi egzersiz uygulamaları, suyun fiziksel (kaldırma kuvveti, hidrostatik basınç, viskozite, yüzey gerilimi), hidromekanik (suyun akışkanlığı) ve termik etkileriyle kaslarda gevşeme, ağrı inhibisyonu ve kardiyovasküler sistemin uyarılmasına uygun ortam sağlamaktadır (80-82) .

Hasta Eğitimi

FMS hasta eğitimi hastalığın tipik belirtileri, gidişatı ve prognozu, eşlik eden hastalıklar, hastalığın muhtemel nedenleri, psikososyal faktörlerin ağrı üzerindeki etkileri, FMS'nin farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavileri, düzenli egzersizin yararları ve davranış değişiklikleri konusunda bilgilendirmeyi içerir. Hastanın ve ailesinin hastalık hakkında bilgilendirilmesi FMS tedavisinin ilk basamağı olmalıdır. Yapılan çalışmalar tek başına hasta eğitiminin ağrı, yorgunluk ve fonksiyonel yetersizliği azalttığını; eğitimle birlikte egzersizin ise uyku bozukluklarında ve yorgunlukta azalmaya yol açtığını göstermiştir (6, 83). Ağrı fizyolojisini anlatan bir eğitim de FMS hastalarının kliniğinde düzelmeye neden olur (84).

Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS)

Tekrarlayıcı TMS tedavisinin FMS'da ağrı, yorgunluk ve fonksiyonel yetersizlik başta olmak üzere uyku bozukluğu ve duygusal belirtiler üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (6, 85).

Akupunktur

Akupunkturun FMS hastalarında uykuyu hafif düzelttiğini gösteren çalışmalar vardır. Ancak tedavideki etkinliği kesin kanıtlanmamıştır (86, 87).

Masaj

Masajın ağrı ve anksiyeteyi azalttığını gösteren randomize kontrollü çalışmalar ve sistemik derlemeler mevcuttur (6).

Balneolojik tedaviler

Bilimsel çalışmaların sonuçları FMS hastalarında kaplıca tedavisinin ağrı, duygu durum ve fonksiyonel yetersizlikte düzelmeler sağladığını ve yan etkisi olmayan bir tedavi yöntemi olduğunu göstermiştir (6, 88).

2.2. FMS VE UYKU

FMS'li hastaların yaklaşık %90'ında uyku bozukluğu görülür (89). Hastalar uykuya dalmakta güçlük, gece birçok kez uyanmak ve sabahları dinlenmemiş uyanmaktan şikayetçilerdir (90). Klinik belirtilerin süresi, belirtilerin şiddeti ve sedanter yaşam tarzı FMS'li hastalarda uyku kalitesini olumsuz yönde etkiler (91).

Uyku, mistik dünyanın bilinmezleri ve gelecekte habercisi gibi olan, her zaman insan doğasında ve inanç içinde özel yeri olan bir yaşantıdır. Bu nedenle de özel ilgi alanı olmuş, günümüze kadar uykuyla ilgili pekçok çalışma yapılmıştır (92). Uykunun işlevi tam olarak ortaya konamamış olsa da, yaşamı sürdürmek açısından vazgeçilmez olduğu tartışılmazdır. Uzun süren uyku yoksunluğunda ağır fiziksel ve bilişsel bozukluklar ortaya çıkmaktadır (93).

Uyanıklık, santral sinir sisteminin (SSS) aktif olarak uyarılmışlığı ile ilişkilendirilirken, uyku, uyanıklığın ortadan kalkmasıyla oluşan pasif bir dönem olarak kabul edilmiştir. Araştırmalar, uykunun, uyanıklıktan bağımsız, SSS'nde ortaya çıkan bir dizi değişme ile oluşan, kendi içinde sınırları açık bir şekilde tanımlanabilen beş dönemden oluştuğunu ortaya koymuştur.

Beş uyku döneminden biri REM (Rapid Eye Movement- Hızlı Göz Hareketleri), diğer dört dönem de non-REM (NREM) olarak bilinmektedir. NREM uykusu da kendi içinde 1, 2, 3 ve 4. dönemleri içermektedir. Uykuda, REM ve NREM dönemlerinden oluşan, 90-120 dakikalık aralıklarla tekrarlayan bir periyodisite dikkati çekmektedir. Sağlıklı genç erişkin birisi uykunun %5'ini 1. dönemde, %50'sini 2. dönemde, %20-25'ini 3 ve 4. dönemde, %20-25'ini REM döneminde geçirmektedir (92, 93).

Uyanıklık sırasında Elektroensefalografi (EEG) kanallarında alfa dalgaları belirgin olup bunlara çeşitli kanallardaki düzensiz aktiviteler eşlik etmektedir. NREM uykunun 1. dönemi uyanıklıktan uykuya geçiştir. EEG'de alfa dalgaları azalır ve düşük amplitüdlü karışık frekanslı dalgaların artışı ön plana çıkar. İkinci dönem ise uyku iğcikleri ve K kompleksler ile karakterizedir. Üçüncü dönemde ortaya çıkan delta dalgalarının oranı 4. bölümde artar. Üçüncü ve 4. dönemler uykunun en derin dönemi olup 'derin uyku, yavaş dalga ve delta uykusu' gibi adlar da verilir. REM evresinde ise düşük amplitüdlü, karışık frekanslı EEG aktivitesi izlenir (92).

Uyku miktarı kişiden kişiye değişmektedir. Erişkinlerin gündelik yaşamı sürdürebilmek için genellikle 7-9 saatlik uykuya ihtiyaçları vardır. Gecede 6 saatten az uyuyarak gündelik yaşamını verimli bir şekilde sürdürebilen insanlar (kısa uyuyanlar) olduğu gibi, her gece en az 12 saat uyma gereksinimi içinde olanlar (uzun uyuyanlar) da vardır. Genetik faktörler, yaş, tıbbi ve psikiyatrik bozukluklar bu gereksinimin belirleyicileri arasındadır (93).

Total uyku yoksunluğu çalışmaları, fizyolojik ve bilişsel düzenlemenin bozulduğuna işaret etmektedir. Delta uykusu yeterince uyunmadığında ya da deneysel olarak ortadan kaldırıldığında insanlar, dinlenemediklerinden, sabah yorgun kalktıklarından, yeni bir güne hazır olmadıklarından yakınırırlar. REM uykusunda yoksunluk ise bilişsel ve duygulanım alanlarında bozulmalarla kendini göstermektedir.

Delta uykusunda vejetatif işlevler yavaşlamakta, bedensel dinlenme ve regülasyon sağlanmaktadır. Diansefalik yapıların düzenlemelerinin ürünü olan bu restorasyon işlemleri, uykuda beden ısınısını minimize ederek enerji tasarrufu yapmaktadır. Delta döneminin bir ana özelliği de büyüme hormonu (growth hormon-GH) salgılanmasındaki artıştır. GH salgılanmasındaki artışa paralel olarak protein sentezinde artış dikkati çekmektedir. Bu nedenle bu döneme anabolik dönem adı verilmektedir. Tüm bu değişimlerin, bedensel dinlenmeye, yenilenmeye hizmet ettiği kabul edilmektedir (92). Hipotalamo-pitüiter-adrenal aks (HPA), gece uykusu sırasında en düşük aktivite seviyesindedir. Uykunun başlaması kortizol salınımını baskımlarken adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol düzeyi uykunun sonunda, sabah uyanmadan hemen önce yükselmektedir. Ağır uyku düzensizliği ya da uyku yoksunluğunun endokrin sistem üzerinde belirgin klinik yansımaları vardır. Uyku apnesi hastalarında GH ve prolaktin az salgılanmakta, uyku yoksunluğu bir gece sonrasında HPA aktivasyonunda artmaya yol açmaktadır (93).

Sağlıklı kadınlarda tekrarlayan uyku bölünmelerinin endojen ağrı inhibisyon kontrolünde bozukluğa neden olduğu görülmüştür. Bu da uyku bölünmesinin uyku derinliğinden daha önemli olabileceğini düşündürmektedir (34).

Sağlıklı kişilerde uyku bozukluğunun ağrı eşiğini düşürdüğünü gösteren çalışmalar vardır (69).

FMS hastalarında uyku bozukluğunun ağrının artmasına neden olduğu gösterilmiştir (94). Ayrıca FMS kliniğinde görülen yorgunluk ve psikolojik stres gibi diğer semptomlar da aslında uyku bozuklukları ile ilişkilidir. Yapılan kontrollü bir klinik çalışmada fibromiyalji hastalarında, uyku ve algılanan stresle ilgili işlevsel olmayan inanç ve davranışların anlamlı olarak daha yüksek düzeylerde olduğu saptanmıştır. İşlevsel olmayan inançların fazlalığı, düşük uyku kalitesi ve yüksek stres algılanması ile ilişkilidir (95). Ancak uyku bozukluklarının FMS'nin nedeni mi yoksa FMS ve uykudaki

değişikliklerin henüz bilinmeyen patojenik bir faktörün sonuçları mı olduğu net değildir . Uyku bozukluklarının erken tanı ve tedavisi FMS morbiditesini azaltmaya yardımcı olabilir (96, 97).

Yirmi yılı aşkın bir süredir FMS'de uyku araştırmaları yapılmaktadır, ancak henüz FMS'e özgü, objektif uyku parametresi bulunamamıştır. Uyku değerlendirmesi için altın standart olan polisomnografi ile de FMS hastalarına özel bir patern saptanamamıştır. Uyku fizyolojisini inceleyen ve EEG'nin kullanıldığı çeşitli laboratuvar çalışmalarında non-REM uykusundaki delta dalgalarının azalarak, yerine uyanıklıkta görülen alfa dalgalarının geçtiği görülmüştür. Alfa EEG uykusu denen bu patternin de FMS hastalarının neden uykuda dinlenemediklerini açıkladığı öne sürülmüştür (38, 96, 98). Bu alfa delta patterni FMS için muhtemel bir biyomarker olabilir ancak, sıklıkla hastaların uyku sırasındaki EEG'lerinde farklı bozukluklar izlenir (34).

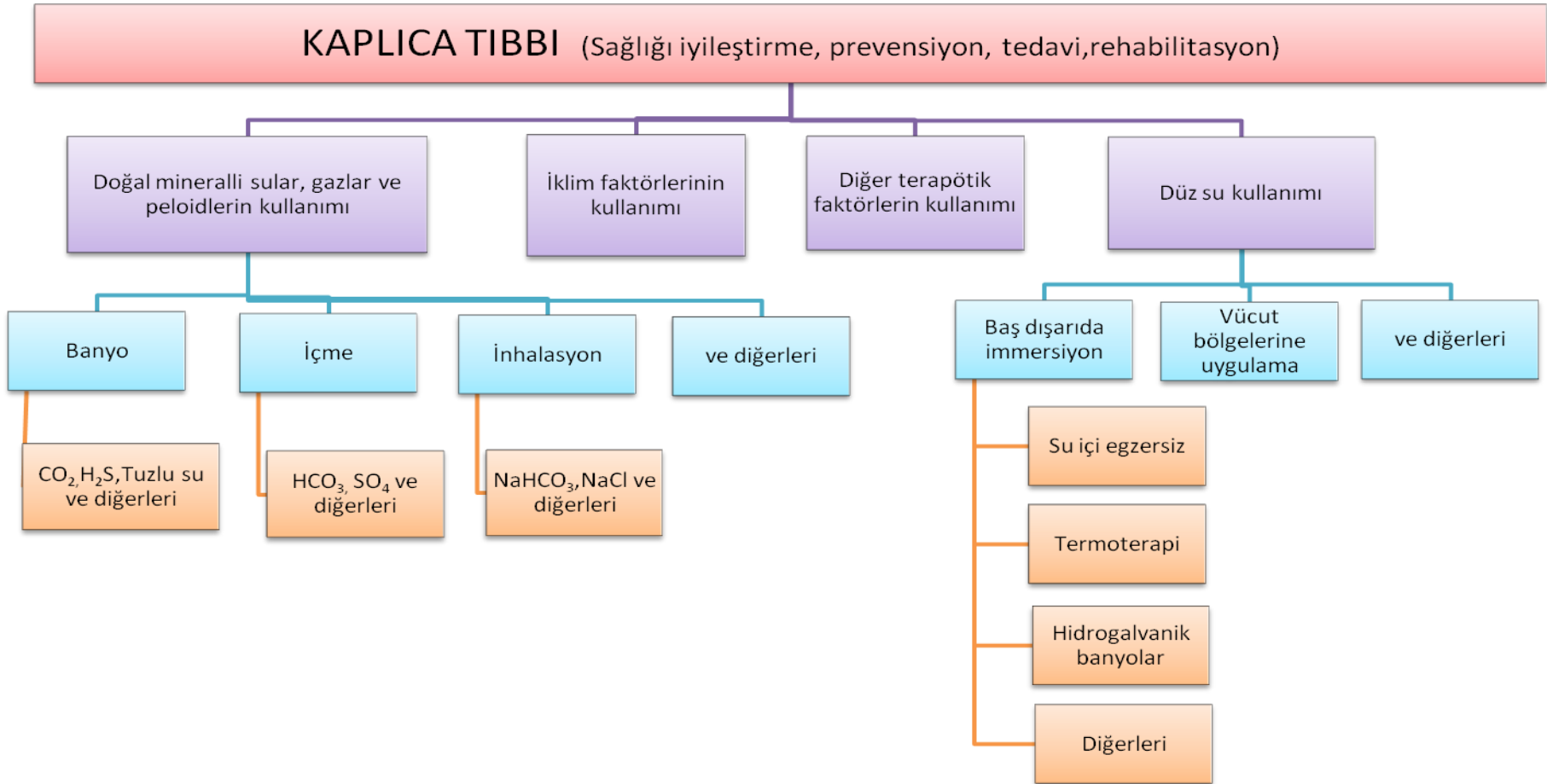
Gonzalez ve arkadaşlarının uyku laboratuvarında yaptıkları kontrollü bir çalışmada, FMS hastalarında toplam uyku süresinde azalma ve yüzeysel uykuda artma izlenmiştir (97). Sağlıklı kişilerde deneysel olarak uyku yavaş dalgalarında bozukluk oluşturulması ile HPA aksı üzerinden kas ağrısı ve yorgunluk geliştiği gösterilmiştir. Uyku-uyanıklık döngüsündeki bozukluklar dinlendirici olmayan uyku, yorgunluk, psikolojik bozukluklar ve hayat kalitesinde bozulmaya neden olarak FMS patogenezinde rol oynuyor olabilir (34, 99). FMS hastalarında nöroendokrin metabolik fonksiyonlardaki sirkadyen değişiklikler uyku ile yakından ilişkilidir ve GH'da düşme ve hipotalamik-kortikal-adrenal aksta bozukluk gibi bazı anomalilere neden olabilirler (34).

Uyku-uyanıklık döngüsünü düzenleyen bazı nörotransmitterlerdeki değişiklikler de ağrı hassasiyeti ve uyku bozukluğuna katkıda bulunabilir. Örneğin serotonin ağrı iletimini düzenler ve hem aljezi hem de uyku gelişiminde rol oynar. Serotonin sentezinde azalma insomnia ve hiperalejiye neden olur (34). Substans P kronik ağrı için potansiyel nonspesifik biyomarker olarak kabul edilmektedir (100). FMS'li hastaların serumlarında Substans P seviyelerinin yüksek olması uyku bozukluğunun bir nedeni olabilir (34).

2.2. KAPLICA TEDAVİSİ VE BALNEOLOJİK TEDAVİ

Su, iklim ve balneolojik unsurların tıpta sağlık ve tedavi amaçlı kullanımını inceleyen tıp disiplini '**Tıbbi Balneoloji ve Klimatoloji**' olarak tanımlanır. Balneolojinin sözcük anlamı 'banyo bilimi'dir. **Balneoterapi** ise mineralli ve termal sular (şifalı sular), peloidler (şifalı çamurlar) ve gazlar gibi doğal unsurların, yöntem ve dozları belirlenmiş banyo, içme ve inhalasyon kürleri şeklinde uygulanan bir uyarı- uyum tedavisi yöntemidir. **Kaplıca Tıbbı** ise kaplıcalarda yürütülen her türlü tıbbi pratiği ve hekimlik faaliyetini tanımlayan bir terimdir. Roma İmparatorluğunda kaplıca için kullanılan Latince 'therme' (terme) sözcüğü pek çok dile girmiştir. Türkçe'de de termal sözcüğü kaplıca ve ılıcaları tanımlamakta yaygın olarak kullanılmaktadır. **Termal Tıp** kavramı bu nedenle Kaplıca Tıbbı anlamında kullanılmaktadır (8, 101, 102).

Tanım ve adlandırma konusunda çelişkiler bulunduğu için bilimsel alanın tanımlanması, içerik ve terminolojinin belirlenmesine ilişkin konsensus oluşturulması amacıyla, 2010 yılında, Dünya çapında bir tanımlama için öneri metni yayınlanmıştır. Sağlığın iyileştirilmesi, hastalık prevensiyon, tedavi ve rehabilitasyonu amacıyla, etkinliklerine dair bilimsel kanıt mevcut olan, kaplıcalarda verilen ve kaplıca orjinli tüm medikal aktiviteleri içeren bilim alanının "**kaplıca tıbbı**" ya da "**kaplıcada tıp**" olarak tanımlanması önerilmiştir. Bu girişimlerdeki çekirdek elemanlar; doğal mineralli sular, gazlar ve peloidlerle uygulanan "**balneoterapi /krenoterapi**", düz su/musluk suyu ile uygulanan "**hidroterapi**" ve iklimsel faktörlerle uygulanan "**klimatoterapi**" olarak tanımlanmıştır (103) (**Şekil 2-2**).



Şekil 2-2: Tıp alanı yapısının şeması (103)

Tablo2-4: Kaplıca Tıbbı / Termal Tıp (8)

- ❖ Kaplıcalara özgü tıp alanı
 - Tıbbi Balneoloji ve Klimatoloji (Tıbbi Hidroloji ve Klimatoloji)
- ❖ Kaplıcalara entegre edilebilen modern tıp alanları
 - Romatoloji
 - Fiziksel Tıp
 - Dermatoloji
- ❖ Kaplıcalara entegre edilebilen komplementer ve alternatif tıp alanları
 - Doğal tıp
 - Herbal Tıp
 - Geleneksel / Otantik tıp sistemleri

Kaplıca tedavisi, doğal şifalı balneolojik etkenlerle, (balneolojik kaynaklar olan termal ve mineralli sular, çamurlar, gazlar ile) bazen iklimsel faktörler ile kombine, bu kaynakların doğal olarak bulunduğu yerlerde (kaplıcalar, içmeceler ve kür merkezlerinde) yapılan tedavi olarak tanımlanır ve '**Kaplıca Kürü**' diye de anılır. Kaplıca kürünün özgünlüğünü yöreye özgü balneolojik kaynaklar, iklim ve çevre koşullarından balne-klimatolojik yöntemlerle yararlanmak sağlar (8).



Şekil 2-3: Kaplıca Tedavisi/ Kaplıca Kürü (8)

2.2.1. BALNEOLOJİK KAYNAKLAR

Tıbbi Hidroklimatolojide terapötik etkenler olarak kullanılan termal ve mineralli sular, peloidler (çamurlar) ve gazlar balneolojik kaynaklar olarak adlandırılırlar (104).

Balneolojik Sular

Balneoterapötik uygulamalarda en yaygın kullanılan balneolojik kaynaklar, doğal su çevrimine bağlı olarak oluşan balneolojik sulardır. Toprağın alt katmanlarında belirli bir sıcaklığa ulaşan bu sular toprakta bulunan değişik mineral ve gazları çözündürerek özel kimyasal içeriğe de sahip olurlar. Doğal mineralli sular, içerisinde %20 milivalin üzerinde bulunan anyon (sülfat ,bikarbonat ,klorür) ve katyonlara (sodyum, kalsiyum, magnezyum) göre isimlendirilir.Genellikle birkaç anyonu içerdikleri için mikst karakterdedir. Son yıllarda bu sınıflandırma yerine mineral, gaz ve maddelerin banyo ve içme kürlerinde spesifik biyolojik ve terapötik etkinliği sağlayan litrede an az ya da eşik konsantrasyonlarına dayanan sınıflandırma daha çok kabul görmektedir (104, 105) (Tablo 2-5).

Tablo 2-5: Balneolojik sular (104)

 Termal sular	Doğal çıkış sıcaklıkları 20°C'nin üzerinde olan yeraltı suları
 Mineralli sular	1g/L'nin üzerinde çözünmüş mineral içeren sular
 Termomineral miks sular	Doğal çıkış sıcaklıkları 20°C'nin ve toplam mineral içerikleri 1g/L'nin üzerinde olan sular
 Akratotermal sular	Doğal çıkış sıcaklıkları 20°C'nin üzerinde , ancak toplam mineral içerikleri 1g/L'nin altında olan sular
 Akratopegal sular	Doğal çıkış sıcaklıkları 20°C'nin ve toplam mineral içerikleri 1g/L'nin altında olan sular
 Özel balneolojik sular	Belirli eşik değerlerin üzerinde kimyasal içerikleri olan sular
➤ Karbondioksitli sular	1g/L üzerinde çözünmüş, serbest CO ₂ içeren sular
➤ Kükürtlü sular	1mg/L üzerinde S ⁻² içeren sular
➤ Radonlu sular	666 Bq/L / 18 nCi/L üzerinde Rn ışıınımı yayan sular
➤ Tuzlu sular	1g/L üzerinde NaCl içeren sular
➤ Tuzlalar	14g/L üzerinde NaCl (deniz suyu dahil) içeren sular
➤ İyotlu sular	1mg/L üzerinde I içeren sular
➤ Florürlü sular	1mg/L üzerinde F ⁻ içeren sular
➤ Bromürlü sular	1mg/L üzerinde Br içeren sular
➤ Borlu sular	50 mg/L üzerinde HBO ₂ (metaborik asit)
➤ Silisyumlu sular	50 mg/L üzerinde H ₂ SiO ₄ (metasilikat asit)
➤ Demirli sular	20 mg/L üzerinde Fe ⁻² içeren sular

Peloidler, Tıbbi çamurlar, Şifalı topraklar

Doğal jeolojik ve /veya biyolojik olaylar sonucu oluşan organik veya inorganik maddeler olan peloidler, balneolojik sulardan sonra en yaygın kullanılan balneolojik ajanlardır. Yunanca çamur anlamına gelen 'pelos' kökünden türemiştir (104, 106).

Peloidlerin nitelik ve bileşimlerine göre sınıflandırılmalarına yönelik çeşitli öneriler geliştirilmiştir. Peloidler doğada sulu veya katı halde bulunuşuna göre ikiye ayrılır;

1-Eu-peloidler (Yumuşak kayaçlar): Terapötik kullanım için çok sınırlı ön hazırlık işlemi gerektiren, faklı oranda organik ve inorganik madde bulunduran peloidlerdir.

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

Peloidin kalitesini, plastisindeki artış ve soğuma gücündeki azalma belirler. Bu özellikleri, doğada olgunlaşma sırasında oluşan canlı bakteri ve onların metabolik ürünleriyle kazanmaktadır (106).

Oluşum şekilleri, kaynakları ve kimyasal içerikleri temel alınarak yapılan basitleştirilmiş sınıflandırmaya göre dört ana gruba ayrılırlar (104).

1) Turbalar: Peloidoterapide en sık kullanılan ve terapötik etkinlikleri en çok araştırılan gruptur. Eupeloidlerden sedenter peloidler grubundadır. İçeriğinde yüksek miktarda boya maddeleri, hümitik asitler ve rezorbe olabilen östrojen benzeri maddeler gibi organik madde bulunduğuna için su bağlama kapasitesi yüksek, asit pH'da peloidlerdir. Torf ve moor bu grupta yer alır.

2) Şifalı bataklar: Eupeloidlerden olan ve durgun sularda birikintisel olarak oluşan bu grubun organik madde içerikleri oldukça değişkenlik gösterir. Bütiminöz ve mineralli bataklar olmak üzere iki tipi vardır.

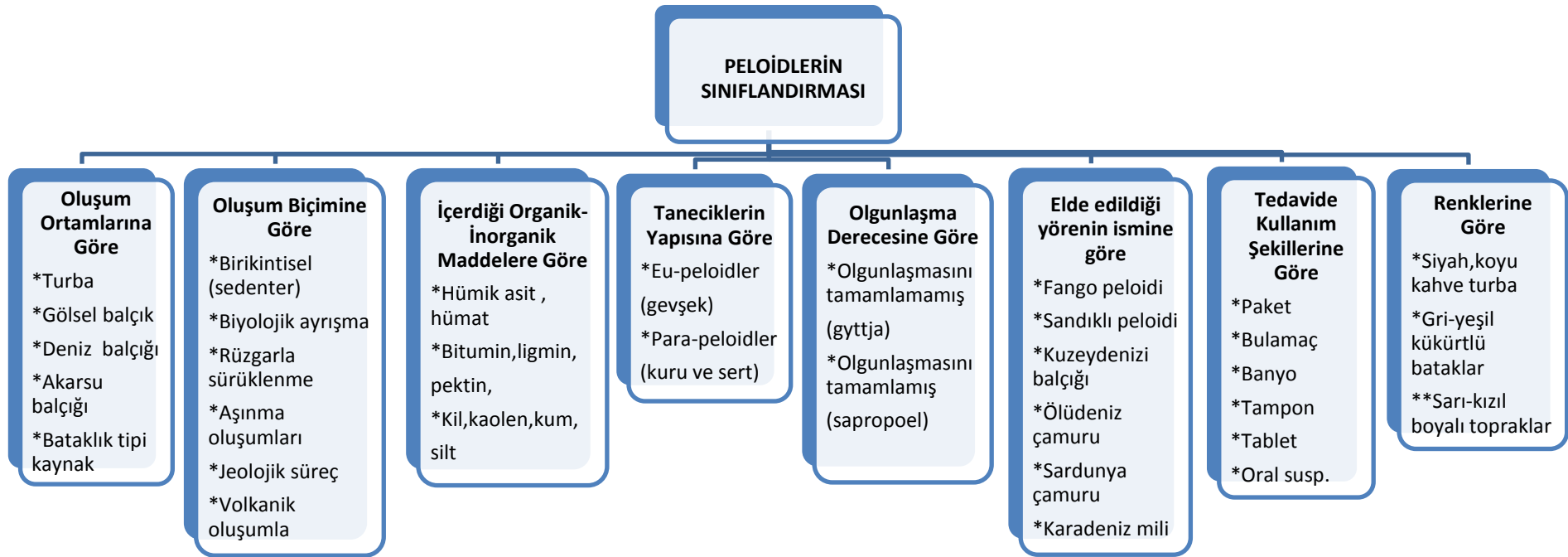
3) Deniz ve delta balçıkları: Eupeloidlere dahildirler. Deniz balçıkları (marin) gel-git olayına bağlı deniz diplerinde, delta balçıkları (fluviatil) ise akarsu deltalarında birikintisel olarak oluşurlar.

4) Şifalı topraklar: Parapeloidler grubunda olan, genelde fango olarak anılan, inorganik içeriği en yüksek olan peloidlerdir. Su topluluklarının dışında ya ufalanma ile oluşan ufak tanecikli sedimentler ya da katı halde bulunan kayaçlardır. Kireç taşı, kil ve volkanik tuf bu grupta yer alır.

Halen geçerli olan sınıflandırma, peloidlerin hidrojeolojik oluşum süreçleri ve fiziko-kimyasal özelliklerine göre yapılan sınıflandırmadır (104) (**Tablo 2-6**).

Tablo 2-6: Doğal peloid tipleri ve jeolojik-genetik gruplandırılmaları (104)

<u>PELOİD TİPİ</u>	<u>JEOLJİK GENETİK GRUP</u>
	EU-PELOİDLER (YUMUŞAK KAYAÇLAR)
❖ Turba	➤ Sedanter Peloidler
❖ Lebermud, Torfmud, Kieselgur	➤ Limnik Peloidler
❖ Deniz Balçığı (Tuzlu Su Balçığı, Sapropel, Liman)	➤ Marin Peloidler
❖ Akarsu Balçığı	➤ Fluvial Peloidler
❖ Bataklık Tipi Kaynak Sedimentleri (Sülfat, Kükürt, Ocker Bataklık)	➤ Krenojen Peloidler
❖ Löss	➤ Ölik Peloidler
❖ Lehm, Ton	➤ Pedojen peloidler
❖ Tuffitler*	➤ Vulkojen Peloidler
	PARA-PELOİDLER (SERT KAYAÇLAR)
❖ Tontaşı*, Tonşisti*	➤ Tontaşı peloidler
❖ Mergel, Kreide, Kireç, Dolomit*	➤ Kireçtaşı peloidler
❖ Tuf*, Fonolit	➤ Vulkanit peloidler
*Balneoterapi pratiğinde genellikle ' Fango ' olarak anılırlar	



Şekil 2-4: Peloidlerin Sınıflandırılması

Doğal Balneolojik Gazlar

Doğal gazlar, yeraltından ya doğrudan gaz halinde ya da termomineral suların içerisine çözünmüş olarak çıkarlar. Balneoterapide pratik anlamı olan gazlar karbondioksit, kükürt ve radon gazı kaynaklarıdır (104).

2.2.2. BALNEOTERAPİ YÖNTEMLERİ

Balneolojik kaynaklar olan termomineral su, peloidler ve gazlarla yapılan uygulamalar eksternal ve internal olarak gruplandırılır (102, 107, 108) (**Tablo 2-7**).

Tablo 2-7 : Balneoterapi Yöntemleri

Balneolojik Kaynak	Eksternal Uygulama	İnternal Uygulama
TERMOMİNERAL SULAR	❖ Banyo	❖ İrrigasyon
	❖ Duş	❖ İçme
	❖ Yıkama, dökme	❖ İnhalasyon
PELOİDLER	❖ Banyo	
	❖ Paketleme	
	❖ Tampon	
BALNEOLOJİK GAZLAR	❖ Banyo	

I-Eksternal Uygulamalar

1. Termomineral Sularla Yapılan Eksternal Uygulamalar

Termomineral sular kaplıcalarda en yaygın kullanılan doğal kaynaktır ve en sık banyo şeklinde uygulanırlar.

a. Banyolar: Suyun sıcaklığına göre soğuk (hipotermal, < 34°C), ılık (izotermal, 34-35 °C), sıcak (termal, 36-38 °C ve 38-40 °C) ve aşırı sıcak (hipertermal, 40-42 °C olarak

sınıflandırılırlar. En sık tam banyo (omuz hizasına kadar suya girme) şeklinde uygulanır. Hastanın kardiyovasküler ve pulmoner sağlık sorunlarının varlığına göre dörtte üç (sekizinci kaburga hizasına kadar suya girme), yarım banyo (göbek veya ksifoid hizasına kadar suya girme) veya lokal ekstremiteler banyoları tercih edilebilir. Tam banyolar havuz ya da küvetlerde uygulanabilir. Ortalama 20 dakika olan banyo süresi hipertermal banyolarda 10 dakikaya inerken izotermal banyolarda 25-30 dakikaya kadar uzayabilir. Genellikle 2 ila 4 hafta süreyle ya her gün ya da gün aşırı bir kez yapılır. Kaplıca küründeki banyo sayısı 15-20 arasındadır (107, 108).

b. Duşlar: Su içinde veya dışında, sıcak mineralli suların belirli bir basınçla vücut yüzeyine uygulanmasıdır (107).

2. Peloidlerle Yapılan Eksternal Uygulamalar

Peloidler, mineralli sulardan farklı olarak ısı kapasitelerinin yüksek, ısı iletimlerinin yavaş olması ve bu ısı iletiminin sadece kondüksiyon yoluyla gerçekleşmesi sebebiyle daha yüksek sıcaklıklarda ve daha uzun sürelerde uygulanabilirler.

a. Banyo: Tam ve yarım peloid banyoları 39-40°C'de ve 15-20 dk süreyle uygulanırken oturma banyosu ve ekstremiteler banyolarında sıcaklık 44°C'ye çıkarılabilir. Banyo uygulamaları daha çok turba tipi peloidlerle sınırlıdır. Bir kürde tam banyo peloid uygulamaları genellikle 10 kez, yarım ve ekstremiteler banyoları ise ortalama 15 kez yapılır (107, 108).

b. Paketleme: Paket tarzı uygulama en sık uygulama yöntemidir. Bu amaçla en sık bitümünöz veya mineralli bataklar, deniz ve delta balçıkları ve termomineral suyla karıştırılmış şifalı topraklar kullanılır. Uygulamalar olanaklı ise ve endikasyon varsa termomineral su banyoları ile kombine ya da dönüşümlü olarak yapılabilir. Paketlemeler lokal veya genel olabilir. Lokal uygulamalarda 20-30 dakika kadar ve 42-50°C sıcaklıklarda uygulanabilir. Uygulama hastanın durumuna göre her gün ya da 2-3 günde bir şeklinde düzenlenebilir. Bir kürde ortalama 15-18 uygulama yapılır (107, 108)

c. Tampon: Özel bir teknik olarak rektal ve vajinal peloid uygulamaları da yapılmaktadır. Bu tamponlar uygun oranda su ile karıştırılmış ve sterilize edilmiş peloidden (daha çok turbalardan) yapılırlar. Vajinal peloid uygulamaları 45-52°C ve 15-30dk süreyle yapılmaktadır. Bunu mineral ya da düz su ile yapılan vajinal duş izler. Kür günde bir kez olmak üzere 20 uygulama ile tamamlanır (107, 108).

3. Balneolojik Gazlarla Yapılan Eksternal Uygulamalar

Karbondioksit ve radon ile gaz banyoları yapılabilir. Kuru karbondioksit banyosu olarak da bilinen karbondioksit gaz banyosunda, atmosfer basıncında ve %80'in üzerindeki konsantrasyonlardaki karbondioksit ısıtılıp nemlendirilerek başın dışarda kaldığı özel gaz kabinlerinde uygulanır (107, 108).

II- İnternal Uygulamalar

1-İçme Kürleri: Doğal mineralli suların belirli bir sürede, gün boyu bölünmüş dozlarda içilmesi ile yapılır. Balneoterapide termomineral sularla yapılan banyolardan sonra en çok kullanılan yöntemdir. Bu yöntem, suyun mineral içeriğine göre endikasyon kazanır. İçme kürlerinde başlıca sülfatlı, bikarbonatlı, kalsiyumlu, magnezyumlu ve tuzlu sular kullanılmaktadır. Kullanılan su miktarı hesaplanırken hastanın kaplıca kürü sırasında etkisine maruz kaldığı tüm minerallerin kümülatif etkisi göz önünde tutulmalıdır. Günlük içilecek su miktarı, genel olarak demirli sular gibi aktif mineral içeren sular dışında- kilogram başına 10 ml, diüretik etkili olanlarda 20 ml kadardır. Kullanılan suyun sıcaklığı genellikle 25°C'dir ve kür süresi yaklaşık 3 haftadır.

Günümüzde içme kürleri, günlük mineral gereksinimin karşılanması, metabolik süreçlerin desteklenmesi, renal ve GİS fonksiyonlarının fizyolojik ve terapötik olarak etkilenmesi amacıyla, kaplıcalar dışında, şişelenmiş termomineral suların uygun dozlarda içilmesiyle de uygulanabilmektedir (107, 108).

2-İrrigasyonlar: Özel geliştirilmiş aygıtlarla, mukozalı boşlukların termal ve mineralli sularla yıkanması ile gerçekleştirilir. Ağız ve dişeti hastalıklarında oral duşlar, nazal ve nazofarengeal hastalıklarında nazal ve farengeal irrigasyonlar, kronik kabızlıkta kolon irrigasyonu, jinekolojik rahatsızlıklarda vajinal irrigasyonlar kullanılır (107, 108).

3-İnhalasyon: Mineralli su aerosollerinin solunması yoluyla yapılan balneolojik tedavi biçimidir. İnhalasyon uygulamalarında amaç inhale edilen mineralli su partiküllerinin solunum sisteminin istenilen bölgesine ulaşması, burada depozisyona uğrayarak doğrudan etkili olmasıdır. Oluşan damlacıkların çapına göre solunum sisteminde etkili oldukları yerler değişir. Bu uygulama, 28-31°C sıcaklıktaki sularla, günde 2 veya 3 kez, 5-15 dakika süreyle, ağız ve/veya burundan solunum yoluyla yapılır. İnhalasyon için genellikle özel inhalatörler kullanılır. Bazı kaplıcalarda ise

“inhalatoryum” adı verilen 22-25°C sıcaklıktaki özel salonlarda, yarım saatlik inhalasyon uygulamaları yapılmaktadır (107, 108).

2.2.3. . BALNEOLOJİK TEDAVİLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

2.2.3.1. Termomineral Tam Banyoların Etkileri

Termal-mineralli su banyoları, mekanik, termik ve kimyasal yollarla özel (spesifik, kısa süreli) etkiler gösterirler. Bu tedavinin birkaç hafta süreyle uygulanması sonucunda genel (non-spesifik, uzun süreli) etkileri ortaya çıkar (109).

I-Özel (spesifik) Etkiler

1- Mekanik etkiler

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

a. Kaldırma kuvveti: İnsan vücudunun ortalama özgül ağırlığı suyunkinden daha az olduğu için insan boyun (C₇) hizası derinliğinde su içerisinde ağırlığın %90'ı kaybederek yüzer. Sonuçta yerçekimi azalması ve tüm vücut yüzeyinde suyun dokunma uyarısı ile kaslarda gevçeme, yumuşak dokuların esnekliğinde artış ve ağırlarda azalma olur. Kan dolaşımı periferden merkeze yönelir, dokulardaki sıvılar damar içine kayar ve çevresel ödemler çözülür. Kaldırma kuvveti, su ortamının egzersiz amacıyla kullanımındaki avantajlarının temel nedenidir.

b.Hidrostatik basınç: Suyun vücut yüzeyine yaptığı basınçtır. Venöz dönüşün kolaylaşmasına, atrial dolum hacminin artmasına (banyo kalbi) yol açar. Oluşan volüm ekspansiyonu sağ atrium, karotid-aortik sinüsler ve böbreklerdeki baroreseptörleri uyarır. Dolaşımdaki bu değişiklikler, başlıca kardiyovasküler, renal, endokrin, pulmoner ve gastrointestinal sistemleri etkiler.

c.Viskozite: Suyun içinde yapılan harekete karşı relatif direncidir. Su içi egzersizlerde, suyun asistif ve rezistif amaçlı kullanılmasını sağlar (109, 110).

2.Termik Etkiler

Suyun ısı iletimi havaya göre otuz iki kat fazladır. Sıcak suya dalma sürecinde insan ısı kayıp yollarından hiçbirini kullanamaz. Tersine suyun sıcaklığı, kişinin vücut yapısı, metabolizması, su içindeki hareketi, suyun hareketliliği ve uygulama süresi gibi koşullara bağlı olarak ısı kazanır. Bu yüzden su içinde insan vücut sıcaklığı çok hızlı yükselir. Ortalama bir insanın vücut sıcaklığı 40°C suda 15-25 dakikada, 42°C suda yaklaşık 10 dakikada 39°C'ye ulaşır (109, 110).

Tüm vücut hipertermisinin hücre, doku, organ ve sistemler üzerinde yaygın etkileri mevcuttur. Termal banyoların kardiovasküler, endokrin ve diğer sistemlere etkisi genellikle 38°C sınırından sonra başlar ve 40°C üzerindeki sıcaklıklarda daha belirgindir. Su sıcaklığının 38°C üzerine çıkmasıyla nabız dakika sayısı ve kardiyak output artar. Periferik dolaşımda ortaya çıkan dilatasyon sonucunda periferik volüm ve kan akım hızı artar, vasküler direnç azalır. Kas, eklem ve deri kan akımı artar. Parsiyel oksijen basıncı (PO₂) artar, parsiyel karbondioksit basıncı (PCO₂) azalır (109, 110).

Vücut sıcaklığı artışı ile eklem hareket açıklığı artar ve kaslarda relaksasyon meydana gelir. Sinir sonlanmalarında ağrı eşiği artar, hissedilen ağrı yoğunluğu azalır. Böylece kronik artropatilerde izlenen “ağrı-kas kontraksiyonu-bozulmuş eklem dinamiği-ağrı” kısır döngüsü kırılabilir.

Hipertermi, hipotalamusta bulunan termoregulasyon merkezi aracılığıyla hipotalamus-hipofiz-sürenal aksını aktive eder. Plazma noradrenalin, adrenokortikotrop hormon, kortizol, büyüme hormonu, prolaktin, β -endorfin ve glukagon düzeylerinde artış, tiroid hormonunda azalma gibi nöroendokrin reaksiyonlara neden olur. Kortizol düzeylerinde saptanan artış, anti-ödem ve anti-inflamatuvar etkinlik gösterir. Çeşitli kaplıca teknikleriyle artışı gösterilen β -endorfinin, analjezik ve anti-spastik etkinliği ağırlı hastaların rahatlamasında önem taşımaktadır. Bunlara ek olarak termal stimulusun derideki keratinositlerde çeşitli endorfinler için prekürsor olarak görev yapan POMC (Proopiomelanocortin) üretim ve salınımını arttırdığı, dolayısıyla ciltten salgılanan bu opioid peptid sayesinde ağrı eşiği ve kişinin psikolojik durumu üzerine etki gösterebileceği öne sürülmektedir (111).

Hafif hipertermi (38-38,5°C) immunstimulan, şiddetli hipertermi (>40°C) immunsupressif etki gösterir. Lokal cilt sıcaklığında orta düzeyli artışın proinflamatuvar

sitokinler olan IL-6 ve IL-1 β düzeylerinde artışa neden olduğu, fakat daha yüksek sıcaklıklarda immun fonksiyonların baskılandığı izlenmiştir. 37-39 °C sıcaklıkları arasındaki sular sakinleştirici ve uyku vericidir (parasempatik etki). 42 °C ve üzerindeki sular ise vücutta tehlike sinyallerine yol açacağından (sempatik uyarı) kan basıncının yükselmesine, ayrıca kan yoğunluğunda artışa, pıhtılaşma sisteminin uyarılmasına yol açabilir (109, 110).

Tüm organizmalar ısıya karşı ısı şoku proteinleri (heat shock proteins=hsp) adı verilen bir grup proteinin sentezini arttırarak cevap verirler. Bu proteinler çevresel stres sırasında hücreyi koruyucu görevler üstlenirler. Eksprese olan ısı şoku proteinleri hücreyi daha sonraki çevresel streslere karşı toleran hale getirmekte, bu fenomene “stres toleransı” ya da “termotolerans” adı verilmektedir (109, 110).

3. Kimyasal Etkiler

Birçok çalışmada termomineral suların düz sudan farklı etkileri olduğu gösterilmiş ve bu etkilerin suyun kimyasal içeriği ile ilgili olduğu düşünülmüştür. Banyo sırasında suyun sıcaklığına, kimyasal kompozisyonuna, derinin kanlanmasına, banyo süresine, stratum corneumun sağlamlığına ve diğer faktörlere bağlı olarak deriden ortalama 40-80ml/saat/m² su emilir. Su ile birlikte suyun içerisinde bulunan bazı mineral ve gazlar da emilir. Deriden ciddi miktarda emildiği bilinen bu maddelerin başlıca karbondioksit (CO₂), radon (Rn) ve kükürt olduğu bildirilmiştir (109, 110).

II-Genel Etkiler

Bir kaplıca kürü sonunda 6-12 ay süren, hastalık belirtilerinde düzelme ve genel bir iyilik hali ortaya çıkar. Bu durum, belli aralıklarla tekrarlayan uyarılarla organizmanın kendi güçlerini harekete geçirmesi ve 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 (109, 110).

2.2.3.2. Peloidoterapinin Etkileri

Peloid banyolarının yarattığı fizyolojik ve terapötik etkiler, termomineral su banyolarına benzer şekildedir (106).

I-Özel (spesifik) Etkiler

1. Mekanik etkiler

a.Kaldırma kuvveti: Turba banyoların özgül ağırlığı mineral su banyolarına benzerdir. Özgül ağırlığı daha yüksek olan balçık banyolarında ise kaldırma gücü yüksektir. Yüksek kaldırma gücü sonucu oluşan ağırlıksızlık, kas spazmının çözülmesine ve ağrının azalmasına neden olur.

b.Hidrostatik basınç: Peloid banyolarında toraks duvarında kompresyon meydana gelir. Sonuçta inspirasyon zorlaşır, ekspirasyon kolaylaşır.Venöz sistemde de kan periferik venlerden santrale doğru yönelir. Hidrostatik basınçla birlikte artan sağ ventrikül basıncı sonucu elektrolit ve volüm regulasyonu ile giden banyo diürezi oluşur.

c.Viskozite: Peloid banyolarındaki yüksek viskozite, kişinin banyo ortamındaki hareketine karşı direnç oluşturur. Aktif rezistif hareketlerin endike olduğu bazı durumlarda bu yüksek sürtünme tedavide kullanılabilir. İstenildiğinde su eklenerek bu direnç azaltılabilir (106, 112).

2. Termik Etkiler

Peloidlerin ısı tutma kapasitesi yüksek, ısıyı iletme özellikleri düşüktür.Sıvı ortamda konveksiyon ve kondüsyon yolu ile olan ısı transferi peloid banyolarında yalnızca kondüksiyonla gerçekleşir. Zayıf termik kondüktivitesi ısı kaybının yavaş olmasına yol açar. Konveksiyon pratik olarak sıfır kabul edildiğinden termoterapi için ideal koşullar oluşur. Termomineral banyolarda, termoindefferan nokta 35°C iken, peloid uygulamalarında bu değer 38°C civarındadır. Bu yüzden peloidler termal sulara göre daha yüksek sıcaklıklarda kullanılabilir. Bununla birlikte, 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 arttırarak eklem hareket açıklığını arttırdığı ve bir seri nöroendokrin reaksiyonu provoke ettiği bilinmektedir (106, 112).

3. Kimyasal Etkiler

Çamur tedavisinin romatizmal hastalıklardaki yararlı etkileri arasında kimyasal etkilerin önemli rol sahibi olduğu bildirilmiştir. Peloidin içerdiği organik (bitümün, pektin, sellüloz, lignin, humin, sülfoglikolipidler, humik- fulvik ve ulmik asitler) ve inorganik (kükürt, sodyum ve magnezyum klorür, sülfat, iyot, brom, çinko ve selenyum) maddelerin organizma üzerindeki yaratacağı etki önemlidir. Özellikle organik madde miktarı fazla olan peloidlerde bu etki ön plana çıkmaktadır (113-115).

Peloidlerin kimyasal bileşimleri oldukça karmaşıktır. Yapılarında değişime uğramış bitkisel maddelerin yanısıra oluşum süreci içinde etkileşime uğramış, kimyasal olayların yapım ve yıkım ürünlerinden köken alan organik bileşenler bulunur. Geniş bir alt gruba sahip olan peloidlerin ısı ve su tutma kapasitesi organik madde miktarı ile artar, inorganik madde miktarı ile azalır (113).

Sfingoglikolipidler ve hümkik asitlerin düz kaslara 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 (106, 116, 117).

II-Adaptif genel Etkiler

Peloid banyoları, nonspesifik reaktif genel etkilerin en güçlü ortaya çıktığı balneoterapötik uygulama yöntemidir.

Bir çalışmada çamur banyosu tedavisinin, leptin ve adiponektinin plazma düzeylerinde değişime yol açtığı bildirilmiştir. Tedavi sonunda serum leptin seviyelerinde anlamlı olmayan artış, adiponektin düzeyinde ise anlamlı azalma saptanmıştır. Pro-inflamatuvar ve kıkırdak degrade edici etkinlikleri bilinen adipositokinler üzerinde izlenen bu etkilerin, kaplıca tedavisinin olası protektif etkilerini desteklediği ileri sürülmüştür (118).

2.2.4. KAPLICA TEDAVİSİ ENDİKASYON/KONTRENDİKASYONLARI

2.2.4.1. Kaplica Tedavisi Endikasyonları

Gerek kronik hastalıkla, gerekse sistemik hastalıkların hemen hepsinde kaplica kürü ve kaplıcalara özgü balneoklimaterapi modaliteleri kullanılabilir (8). (**Tablo 2-8**).

Tablo 2-8: Sistemlere göre kaplica tedavisi endikasyonları (8)

Lokomotor Sistem Hastalıkları <i>Balneoterapi (banyo kürleri ve peloidoterapi)ağırlıklı</i> • Dejeneratif eklem hastalıkları (OA) • Yumuşak doku romatizmaları (FMS) • Bazı romatizmal hastalılar (AS ya da RA gibi) • Ortopedik girişimler sonrası • Travma sonrası
Cilt Hastalıkları <i>Klimaterapi ağırlıklı balneoterapi, balneoklimaterapi, balneohelioterapi, balneofototerapi</i> • Psöriasis (P. Vulgaris, Parapsöriasis) • Akne (A. Vulgaris, A. Conglobata) • Ekzema • Nörodermit • Kronik rezidüel ürtiker
Kalp-Dolaşım Sistemi Hastalıkları <i>Balneoklimaterapi (banyo ve iklim kürleri)ağırlıklı</i> • Esansiyel hipertansiyon • Varisler • Periferik arter hastalıkları • Fonksiyonel dolaşım bozukluğu • Esansiyel (özellikle ortostatik) hipotansiyon • Kompanse kalp yetmezliği
Solunum Sistemi Hastalıkları <i>Klimaterapi(iklim kürleri) ağırlıklı</i> • Bronşial astım • Allerjik üst solunum yolları hastalıkları • Kronik bronşit • Pnömonyoz
Mide-Barsak-Metabolizma Hastalıkları <i>Balneoterapi (içme ve banyo kürleri, peloidoterapi) ağırlıklı</i> • Hiperasidite / Hipoasidite • Diabetes Mellitus • Obesite • Gut • Karaciğer-safra kesesi fonksiyonel yetmezlikleri • Hepatit sekelleri

Böbrek ve İdrar Yolları Hastalıkları <i>Balneoterapi (içme kürü, peloidoterapi, banyo kürü) ağırlıklı</i>
• Kronik pyelonefrit • Kronik sistit • Kronik prostatit • Ürolithiazis • Fonksiyonel yetmezlik
Jinekolojik Hastalıklar <i>Balneoterapi (banyo kürü ve peloidoterapi) ağırlıklı</i>
• Genital organların kronik inflamasyonları (örn: pelvik inflamatuvar hastalık) • Vejetatif over yetmezliği • Fonksiyonel sterilite • Ameliyatlardan sonrası adhezyon profilaksisi • Dismenore • Fluor vaginalis
Nörolojik Hastalıklar <i>Balneoterapi (banyo kürü) ağırlıklı ve rehabilitatif önlemlerle kombine</i>
• Merkezi ve periferik kronik inflamatuvar hastalıklar (örn: Parkinson) • Omurga hastalıkları • Travmatik lezyonlar • Spastik paraliziler • Nöro ve myopatiler • Vasküler nörolojik hastalıklar • İnme rehabilitasyonu • Nöro-vejetatif distoni

Kaplıca Tedavisi Kontrendikasyonları:

Uzman bir doktorun yönlendirmesi söz konusu olmadığı takdirde, aşağıdaki durumlarda kaplıca tedavisi kesinlikle uygulanmamalıdır (8).

- Hastalıkların akut (alevlenme) dönemleri
- Ateşli, infeksiyöz hastalıklar (herhangi bir iç organın infeksiyöz hastalıkları)
- Dekompense organ yetersizlikleri (kalp, böbrek, karaciğer yetersizlikleri gibi)
- Aktif tümör varlığı
- Aktif ülser olguları
- Kanama ile seyreden hastalıklar.

2.2.5. FMS'DE BALNEOTERAPİ

Balneoterapi, osteoartrit, gut, romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriatik artrit, ve FMS gibi pek çok romatizmal hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Balneoterapinin etki mekanizması oldukça karmaşıktır ve halen tam olarak anlaşılamamıştır, muhtemelen balneolojik ajanların mekanik, termik ve kimyasal etkilerinin birleşimi sonucu net yarar ortaya çıkmaktadır (119, 120).

Kapı kontrol teorisine göre suyun cilt üzerine olan basınç ve sıcaklık etkisi ile ağrıda azalma olur, ısı artışının ve opioid peptid salınımının etkisi ile kaslar gevşer ve ağrı eşiği düşer. İmmersiyonla oluşan diürez ve natriürez sonucu eklem şişliğinde ve ağrıda azalma olur. Mineralli suyun kimyasal içeriğine göre de spesifik etkileri olur. Çamur banyoları plazma beta endorfin düzeylerini ve kortikotropin, kortizol, büyüme hormonu ve prolaktin salınımını arttırmırlar. Yine termal çamur banyolarının ağrı ve inflamasyonun önemli mediyatörleri olan prostaglandin E2, lökotrien B4, interlökin 1 beta ve tümör nekroz faktör düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca balneoterapi, kıkırdak metabolizmasını uyaran insülin benzeri büyüme faktörü ve transforme edici büyüme faktöründe artışa neden olur. Mineralli suyun antiinflamatuvar ve antidejeneratif etkileri kondrosit kültürlerinde de gösterilmiştir. Çeşitli in vitro ve insanlarda yapılan çalışmalarda çamur tedavisi ve sıcak su banyolarının reaktif oksijen ve nitrojen salınımını azaltarak oksidan/antioksidan sistem üzerinde pozitif etkileri bulunmuştur. Ortam değişikliği, kardiyovasküler faktörler üzerindeki etki ve iş ortamından uzaklaşma gibi diğer non spesifik faktörler de olumlu etkilere katkıda bulunur (111, 119, 120).

FMS'de tedavi, ön plana çıkan semptomlar ve bunların şiddetlerine göre farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemlerin hastaya özgü kombinasyonları şeklindedir. Fibromiyalji tedavisi için oluşturulan tedavi kılavuzlarında balneoterapinin önemi giderek artmıştır. Amerikan ağrı grubunun 2005'te yayınladığı ve 2009'da güncellenen fibromiyalji tedavi kılavuzlarında balneoterapi nonfarmakolojik tedaviler arasında yer almakta ve kanıt düzeyi "II" olarak belirtilmektedir. Balneoterapi, EULAR'ın 2007'de yayınlanan fibromiyaljide nonfarmakolojik tedavi yöntemleri arasında kanıt düzeyi "B" olarak, Alman Bilim Topluluklarının oluşturduğu grup tarafından hazırlanan ve 2008 yılında yayınlanan fibromiyalji kılavuzunda da balneoterapi kanıt düzeyi "II" olarak yer almaktadır (64).

FMS tedavisinde balneoterapi ve hidroterapinin teröpatik yararını belirlemek amacıyla Naumann ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik derleme ve meta-analizde, hidroterapi ile birlikte egzersizin ağrının azalması üzerinde etkili olduğuna dair orta- güçlü kanıt bulunmuştur. Termomineral sularla yapılan balneoterapinin ise ağrının azalmasının yanında hassas nokta sayısının azalması ve hayat kalitelerinde artış gibi etkileri olduğuna dair orta düzeyde kanıt bulunmuştur. Ancak her iki tedavi yönteminin de depresif belirtiler üzerinde etkisi görülmemiştir (9).

Özellikle sülfat-bikarbonatlı sular ve iyodin ve bromin tuzları içeren sular FMS tedavisinde daha etkilidir (121).

Sonuç olarak balneoterapi, FMS tedavisinde diğer tedavi yöntemleri ile birlikte kullanılabilecek etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir.

2.3. LEPTİN

İlk kez 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından 'farelerdeki obesite geni ve onun insan homoloğu' şeklinde tanımlanarak kopyalanmıştır (122). Leptinin keşfinden yaklaşık kırk yıl önce Kennedy ve arkadaşları adipoz dokudan salgılanan bir hormonun vücut ağırlığını kontrol edebileceğini fikrini savunan lipostatik teoriyi ortaya atmışlardır. Leptinin keşfine kadar fareler üzerinde yapılan çok sayıda deneyde de bu teoriyi destekleyen bulgulara ulaşılmıştır (123).

Leptin adını Yunanca ince, zayıf anlamına gelen leptos kelimesinden almıştır. Yedinci kromozomda bulunan “lep” geninde kodlanan 16 kDa ağırlığında olan 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur. Leptin uzun zincirli helikal sitokin ailesine ait bir proteindir (124).

Leptin başlıca beyaz adipoz dokuda ve çok az miktarda kahverengi adipoz dokuda üretilmesinin yanında, karaciğer, mide, meme dokusu, kemik iliği, barsak, ovaryum, testisler, iskelet kası, mide fundusu ve plasentadan da salgınır (125). Kanda serbest ya da proteine bağlı olarak bulunan leptinin aktif formu, serbest olan formudur. Yapılan çalışmalarda obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest formda olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle obez kişilerde obezite gelişiminde asıl sorunun leptin eksikliğinden ziyade leptin direnci olabileceği varsayımı ortaya çıkmıştır (126).

Yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve pulsatil olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Serum leptin düzeylerinin diurnal bir ritmi vardır. Öğleden sonra en düşük seviyesine gelen leptin, akşama doğru yükselerek gece yarısı pik yapar ve güneş doğmadan 2 saat önce maksimum seviyeye ulaşır (127-131).

Leptinin ana belirleyicisi vücut yağ dokusu olsa da cinsiyet, beslenme alışkanlıkları, uyku paternleri ve egzersiz gibi faktörlerin yanında insülin, glukokortikoidler, prolaktin, tiroid hormonları, büyüme hormonu, testosteron, somatostatin ve insulin benzeri büyüme faktörü gibi hormonlar da leptin salınımı üzerinde etkilidirler (127,132) (**Tablo 2-9**). Kadınlardaki leptin kan seviyeleri erkeklere göre daha yüksektir. Bunun nedeni hem kadınların yağ oranının fazla ve dağılımının farklı olması, hem de erkeklerdeki testosteronun leptin salınımını azaltmasıdır (133).

Tablo 2-9: Leptin salınımını etkileyen faktörler (124, 125, 134)

Leptin salınımını arttıranlar	Leptin salınımını azaltanlar
Yemek yeme, obezite	Açlık, diyet
İnsülin	β adreno reseptör agonistleri
Glukoz	Androjen
Östrojen	Soğuğa maruziyet
Glukokortikoid	Thiazolidinedion
TNF α , IL-1	Sigara
Böbrek yetmezliği	T3/T4
Akut inflamasyon	Katekolaminler
	CAMP

Etki Mekanizması

Leptin, metabolik etkilerini, santral sinir sistemi ve periferik dokularda bulunan kendine özgü reseptörleri sayesinde gerçekleştirir (135). Leptin reseptörleri (OB-R) stokin-1 reseptör familyasının bir üyesidir. Üç gruba ayrılan bu reseptörler uzun, kısa ve çözünebilir formlar olarak gruplandırılmıştır. Uzun izoform (OB-Rb) leptin sinyallerini ileten reseptördür, başta hipotalamus (nucleus arkuatus), monositler, lenfositler,

pankreasın β hücreleri, entorositler ve endotelyum düz kas hücrelerinde varlığı saptanmıştır. Kısa izoformlarının (OB-Ra) fonksiyonları tam olarak bilinmemekle birlikte, leptinin kan-beyin bariyerini geçişinde rol oynadığı sanılmaktadır. OB-Ra reseptörleri başlıca böbrek, akciğer, plexus koroideus ve beyin kapillerlerinde bulunurlar. Çözünebilir izoformunun (sOB-R) ise leptin taşıyıcı bir protein olduğu ve aktif leptinin potansiyel rezervuarını oluşturduğu sanılmaktadır (134, 136).

Leptinin ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y'nin arkuat nükleus'dan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir. Bununla birlikte yapılan çalışmalar leptinin diğer birtakım mediyatörler ile de etkileşim içinde olduğunu ve kompleks bir iletişim ağı olduğunu göstermiştir. Bu mediyatörler başlıca anabolik ve katabolik olarak ikiye ayrılabilirler. Anabolik olanlar (nöropeptid-Y gibi) günlük gıda alımını artırdığı gibi enerji harcanmasını da azaltarak pozitif enerji dengesine neden olurlar. Katabolik olanlar ise gıda alımını azaltırlar ve enerji harcanmasını artırırlar. Sonuçta leptin, beyinde kilo alımına neden olan anabolik sinyal iletimini inhibe, enerji harcanmasını arttıran katabolik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alımına engel olur (129).

“Yağ hücresi kökenli sinyal faktörü” olarak da tanımlanan leptinin, reseptörüyle etkileştikten sonra vücut ağırlığı ve enerji tüketiminin kontrolü gibi karmaşık bir yanıt uyardığı, ayrıca üreme ve nöroendokrin sinyal oluşumunda da önemli rol oynadığı görülmüştür. Kardiovasküler ve üriner sistemin çalışmasına katılan leptin, homeostazisin sürdürülmesinde önemli fonksiyonunun olmasının yanı sıra, insanlarda yiyecek alımı ve obezitede, enerji dengesinin düzenlenmesinde, pubertenin başlangıcının kontrolünde, hipotalamik-hipofizer fonksiyonların regülasyonunda ve insülin direncinde önemli görevler üstlenmektedir (137). Bunun yanında termogenez, anjiyogenez, hematopoez, osteogenez, kondrogenez ve arteriyel kan basıncı kontrolü gibi çeşitli süreçlerin düzenlenmesinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Ayrıca hipervijilans (dikkatini tüm iç ve dış uyaranlar üzerinde toplama ve bunlar üzerinde odaklaşma) için nöroendokrinolojik marker olarak da öne sürülmektedir. Leptinin pronosiseptif etkisi olduğu düşünülmektedir (13).

Tüm bu etkileri göz önüne alındığında metabolik, vasküler, nöroendokrin, immun ve davranışsal cevaplar için birleştirici bir sinyal olabileceği düşünülmektedir (138).

2.4. GHRELİN

İlk kez 1999 yılında Kojima ve arkadaşları tarafından keşfedilen ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörüne bağlanmış endojen bir ligand olarak tanımlanmıştır (139-141). Ghrelinin keşfinden önce bu konuyla ilgili sayısız araştırma yapılmıştır. 1976 yılında, Bowers ve arkadaşları 'büyüme hormonu salgılatıcı' olarak isimlendirdikleri, büyüme hormonu salgılatıcı etkisi zayıf olan opiyat peptid türevlerini bulmuşlardır (Growth Hormone Secretagogue, GHSs). Daha sonra 1984 yılında peptid yapısındaki GHRP-6 (Growth Hormone Releasing Hexapeptide), 1993 yılında da peptid olmayan GHS L-692,429 sentezlenmiştir. Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R) ise tipik G proteini bağlı reseptör olarak 1996 yılında tanımlanmıştır. GHS-R'un endojen ligandı olan ghrelinin tanımlanması kolay olmamıştır, çünkü GHS-R daha çok hipotalamusta, ghrelin ise midede dağılım gösterir (141, 142).

Ghrelin ismi gelişim anlamına gelen 'grow' sözcüğünün kökü olan 'ghre' ile salgılatma anlamına gelen 'relın' sözcükleri birleştirilerek türetilmiştir. 2006 yılında 'Ghrelin Appetit Hormon' ifadesinin kısaltması olarak 'GAH' ifadesi kullanılmaya başlanmıştır (140). Yirmi sekiz amino asitlik lipopeptid yapıda bir hormondur. N terminal 3. aminoasit olan serin n-oktanoik asit tarafından açillenmiştir. Bu modifikasyon ghrelinin biyolojik aktivitesinden sorumludur (143). Bir yağ asidi tarafından modifiye edildiği saptanan ilk peptid hormon ghrelindir (144). Prekürsörü 117 aminoasitten oluşan preproghrelindir. Ghrelinin saptanmış olan çeşitli minör formları serinin açılasyon tipine göre dört gruptur; nonaçile, oktanoile (C8:0), dekanole (C10:0) ve dekanole olabilir (C10:1). Tümünün uzunluğu 27-28 aminoasittir ve iki farklı yolakla aynı prekürsörden elde edilirler. Ghrelinin açillenmemiş formu olan desaçil ghrelin kanda ve midede önemli miktarda bulunur. Dolaşımdaki desaçil ghrelin miktarı açıl ghrelinden daha fazladır (144). Desaçil ghrelinin insanda endokrin fonksiyonu yoktur, ancak bazı araştırmalar ghrelinin tüm formlarının henüz keşfedilememiş bir ghrelin reseptörüne bağlanarak kardiyovasküler sistem üzerinde direkt etkisi olabileceğini işaret etmektedir (145). Ayrıca deaçilghrelinin de aktif ghrelin gibi hücre proliferasyonu ve adipogenez gibi bazı nöroendokrin fonksiyonları olabileceğini bildiren bazı araştırmalar yapılmıştır (146).

Ghrelin, midenin fundus bölgesindeki oksintik mukozasında yer alan endokrin fonksiyonlara sahip hücrelerin yaklaşık 20%'sini oluşturan X/A hücreleri tarafından

üretir. Duedonum, jejenum, ileum ve kolonda da ghrelin immunoreaktif hücreler bulunur. Bağırsaklarda ghrelin konsantrasyonu duedonumdan kolona doğru azalır. Bununla birlikte hipotalamus arkuat nükleusu ve pankreasta da ghrelin sentezi yapılmaktadır. Hipofiz, immün hücreler, akciğer, plasenta, over, testis ve böbrek gibi normal insan dokularının yanında hipofiz adenomları, nöroendokrin tümörler, tiroid ve medullar tiroid karsinomları, pankreasın endokrin tümörleri ve akciğer tümörlerinde de ghrelin mRNA ekspresyonu gösterilmiştir (141, 142, 144).

Ghrelin kanda HDL'ye bağlanır. HDL'ye aynı zamanda bir kan esterazı olan paraoksonaz da bağlıdır. Paraoksanazın ghrelini desaçile ederek inaktif forma getirdiği düşünülmektedir. Bu nedenle yarılanma ömrü 15-20 dakika gibi çok kısa bir süredir (147). Salgılanması diurnal ve pulsatil özelliktedir. Gece 02.00-04.00 arasında en yüksek seviyededir (142). Ghrelin sekresyonunun santral mi (hipotalamus) yoksa periferik (beslenme ile, gastrik) mekanizmalarla mı regüle edildiği konusu tartışmalıdır (148).

Ghrelin plazma konsantrasyonu obez kişilerde zayıf kişilere göre daha düşüktür (149). Ghrelin salınımında etkili en bilinen faktör besin alımıdır. Açlık halinde kanda yüksek miktarda bulunup yemek sonrası miktarı azalmaktadır. Sadece su içilmesinin ghrelin seviyesini etkilememesi bu olayda mide distansiyonunun etkisi olmadığını göstermektedir (141). Dolaşımdaki ghrelin düzeylerinin yemek öncesi artışı, onun yemek yeme isteğini başlatan bir açlık sinyali olduğunu göstermektedir (150).

Tablo 2-10: Ghrelin salınımını etkileyen faktörler (141,149,150)

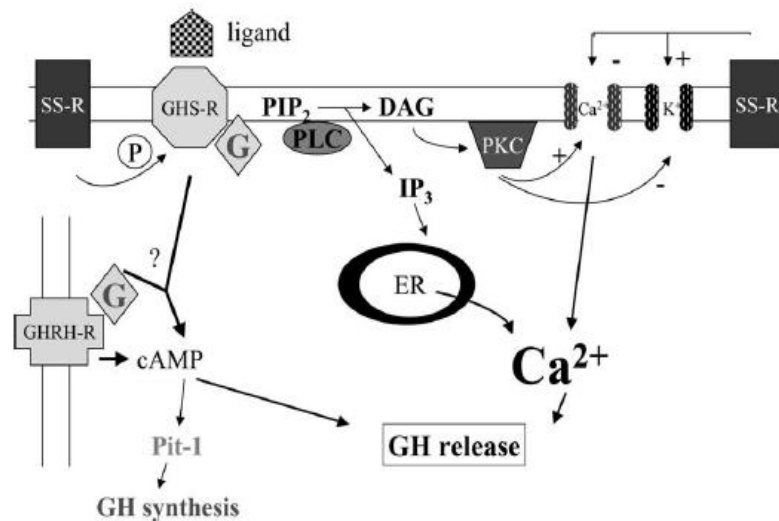
Ghrelin salınımını arttıranlar	Ghrelin salınımını azaltanlar
Diyet yapma, düşük BMI	Yemek yeme, yüksek BMI
Leptin	Glukoz
GHRH	İnsulin
Tiroid hormonları	Somatostatin
Testosteron	GH
Parasempatik aktivite	GHS, Ghrelin
	PYY 3-36
	Urocortin-I

Etki Mekanizması

Ghrelın biyolojik etkilerini GHS-R'ler aracılığı ile göstermektedir. Ghrelın reseptörü, iki farklı mRNA tarafından kodlanan, 7 transmembran alana sahip, GPCR (G-protein bağlayan reseptör) ailesinin tipik bir üyesidir. Ghrelın etkisini, GHS-R tip 1a'ya bağlanarak gösterir. GHS-R tip 1a dışında, bir de tip1 b vardır ancak aktif değildir. GHR-S'ye bağlanarak fosfolipaz C'yi aktive etmesiyle inositoltrifosfat (IP3) ve diaçilgliserol oluşur. IP3, endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını arttırarak hücre içi kalsiyum düzeylerinin artmasına ve GH salınımının uyarılmasına neden olur. DAG 'ın protein kinaz C'yi aktive etmesiyle tirozin fosforilasyonu ile potasyum kanallarının inhibisyonu sonucu oluşan depolarizasyonla voltaj bağımlı L tipi kalsiyum kanalları açılır (142, 144) .

şekil 2-5: Ghrelinin Etki Mekanizması

M. Korbonits et al. / Frontiers in Neuroendocrinology 25 (2004) 27-68



Ghrelın GH, ACTH ve prolaktin salınımı, beslenme, mide asit sekresyonu, mide motilite ve hücre proliferasyonu gibi pek çok farklı sistemi etkilemektedir.

Ghrelın akut stres sonrası anterior hipofız seviyesinde HPA aksını uyararak anksiyeteyi azaltır (151). Ağrı iletiminin kontrolünü sağlayan hipotalamik çekirdekte reseptörleri olan ghrelın ağrı düzenlenmesinde rol oynar Ghrelinin antinosiseptif etkisi olduğu gösterilmiştir (13).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.1. Hasta Seçimi

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji (İÜ İTF TEHK) Anabilim Dalı Lökomotor Sistem Hastalıkları Polikliniğinde takipli fibromiyalji tanılı hastalardan araştırma kriterimizi karşılayan 70 gönüllü çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınma ölçütleri:

- 1- ACR 2010 tanı kriterlerine göre FMS tanısı almış olması,
- 2- 18-45 yaş arasında kadın olması,
- 3- Çalışmaya katılmayı kabul etmesi,

Çalışmadan dışlanma ölçütleri:

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

Değerlendirme öncesinde hastalar ve kontroller çalışma hakkında bilgilendirilerek bilgilendirilmiş gönüllü olur formları dolduruldu (Ek-1).

Çalışma Helsinki Bildirgesine göre yürütüldü ve İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Ek-2), İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinasyon birimi tarafından değerlendirildi ve desteklendi .

3.1.2. Girişim

Çalışmaya katılmayı kabul eden ve gönüllü olur formunu dolduran 70 hasta bilgisayar ortamında randomizasyonla tedavi ve kontrol olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Her iki grup başlangıçta, tedavi sonunda (12. gün) ve tedavi sonrası 1. ayda klinik ölçeklerle (Görsel Analog Skala ile Ağrı Değerlendirmesi-VAS, Hasta Global Değerlendirmesi -VAS, Doktor Global Değerlendirilmesi-VAS, Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ), Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ), Beck Depresyon Envanteri (BDI), Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (ISI), Hassas nokta sayısı (HNS) değerlendirildi.

Hassas nokta sayısı ve doktorun global değerlendirmesi çalışmaya kör bir hekim tarafından yapıldı. Tüm hastaların aç karna kilo ve bel çevresi ölçümleri yapıldı. Tedavi grubundan başlangıç, tedavi sonu ve 1. ayda toplam 3 kez; kontrol grubundan ise başlangıç ve 12. günde olmak üzere 2 kez kan örnekleri alındı ve 15 dakika içinde İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'na ulaştırıldı.

Tüm hastalar, önceden verilen uyku günlüklerini tedaviden ve her kontrolden (12.gün ve 1. ay) önceki yedi gün boyunca doldurdular.

Tedavi grubundaki hastalara İTF TEHK Tedavi Ünitesinde iki hafta süreyle haftada 5 gün toplam 10 seans, 38 °C 'de 20 dakika düz su banyosu ve sırt bölgesine 20 dakika 45°C çamur paket uygulaması yapıldı.

Kontrol grubuna herhangi bir tedavi verilmedi, çalışma bitiminde aynı tedavinin verilmesi planlandı.

3.1.3. Çalışma algoritması

İTF TEHK AD Lokomotor Sistem Hastalıkları Polikliniğinde Ocak 2011- Eylül 2014 tarihleri arasında muayene edilmiş hastaların kayıtları veri tabanında tarandı. Toplam 1751 FMS tanılı hasta kaydına ulaşıldı. 45 yaş kadın hasta kriterimize uyan toplam 633 hastanın 130 tanesine telefonla ulaşıldı. Değerlendirme için çağrılan 100 hastadan 80 tanesi geldi. Değerlendirme sonucu çalışma kriterlerimizi karşılayan ve çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden 70 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar randomizasyonla tedavi (35) ve kontrol (35) grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Tedavi grubunda 2 hasta anormal menstruel kanama, 1 hasta kaplıca tedavisi aldığı için, 2 hasta ailevi nedenlerle olmak üzere toplam 5 hasta tedaviye başlamadan çalışmadan ayrıldı. Tedaviye başlayan hastalardan 1 tanesi gribal enfeksiyon, 1 tanesi ailevi nedenlerle tedaviyi tamamlamadı. 12. günde 28 hasta kontrole alındı. 1 hasta şehir dışında olduğu için 1. ay kontrolüne gelmedi; 1. ay kontrolü 27 hasta tamamladı.

Kontrol grubunda 1 hasta gebelik, 1 hasta pyelonefrit nedeniyle hastaneye yattığı için, 1 hasta işle ilgili sıkıntılar, 3 hasta ailevi nedenlerle olmak üzere toplam 6 hasta tedaviye başlamadan çalışmadan ayrıldı. 12.gün ve 1. ay kontrollerine 29 hastanın tamamı katıldı.

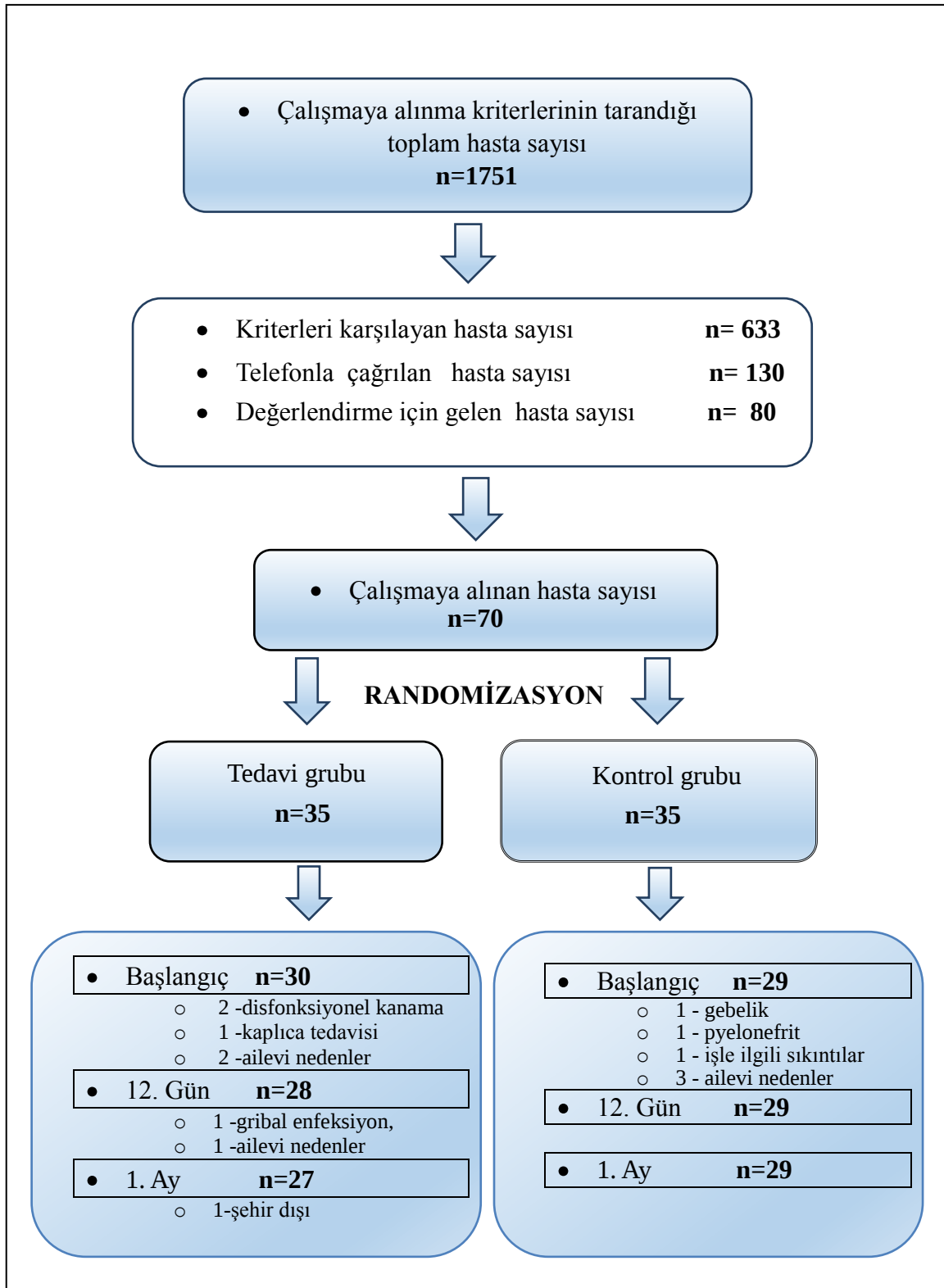
Tedavi sırasında hastaların tedavilerini sonlandırmayı gerektirecek yan etki izlenmedi. Bir hastada ilk gün hipotansiyon atağı izlendi.

Çalışma akış şeması **Şekil 3-1**'de verilmiştir

3.1.4. Veri Toplama Araçları

- **Sosyodemografik veri formu**
- **Klinik Değerlendirmeler**
 - Görsel Analog Skala ile
 - ◆ Ağrı Değerlendirmesi
 - ◆ Hastanın Global Değerlendirmesi
 - ◆ Doktorun Global Değerlendirilmesi
 - Sağlık Değerlendirme Anketi
 - Fibromiyalji Etki Anketi
 - Beck Depresyon Envanteri
 - Uykusuzluk Şiddeti İndeksi
 - Hassas nokta sayısı değerlendirme
- **Uyku günlüğü**
- **Laboratuvar inceleme**

Şekil 3-1: Çalışma
Algoritması



Sosyodemografik Veri Formu

Olguların sosyodemografik özelliklerini belirlemek için, bu çalışmada kullanılmak üzere geliştirilmiş 20 maddelik yarı yapılandırılmış soru formu oluşturuldu (Ek-3).

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

Bel çevresi ölçümü (cm), midaksiller çizgide bulunan iliak kemiği çıkıntısı ile son kaburga kemiği arasındaki mesafenin orta noktasından geçen düzlemde, mezura yere paralel olacak şekilde yapıldı.

Görsel Analog Skala (Visual Analog Scale-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. Bu hat düz bir hat olabileceği gibi, eşit aralıklara bölünmüş ya da hat üzerine konan tanımlama kelimelerine de sahip olabilir. VAS, ağrı gibi spesifik sağlık parametrelerinin değerlendirilmesinde kullanıldığı gibi, hastaların subjektif global sağlık değerlendirmesinin nicelleştirilmesi için de kullanılmaktadır.

VAS Hasta Ağrı Değerlendirmesi = Ağrı değerlendirmesi için bir uca '*hiç ağrı yok-0*', diğer uca '*olabilecek en şiddetli ağrı-10*' yazılır ve hasta o anki durumunu bu çizgi üzerinde işaretler. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu hastanın ağrısını belirtir.

VAS Hasta Global Değerlendirmesi = Hastanın genel iyilik hali sorgulanır. 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.

VAS Doktor Global Değerlendirilmesi = Bir ucunda '*çok iyi-0*', diğer ucuna ise '*çok kötü-10*' yazılı olan ölçek üzerinde doktor hastanın genel iyilik halini değerlendirir. (Ek-4)

Sağlık Değerlendirme Anketi (Health Assessment Questionnaire -HAQ)

1980'de geliştirilen bu form romatoloji kliniklerinde hasta değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (152). 8 bölüm şeklinde 20 maddeden oluşan, günlük yaşam aktivitelerini değerlendiren bir ölçektir. Her madde 0-3 arası skorlanmaktadır (0: *hiç zorluk çekmeden yapıyorum*; 1: *biraz zorlukla yapıyorum*; 2: *çok zorlukla yapıyorum*; 3: *hiç yapamıyorum*). Ayrıca skorlamada yardımcı alet kullanımı ve başka bir kişiden istenen yardım da dikkate alınmaktadır. Ölçeği oluşturan bölümler, giyinip-kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama ve günlük işler şeklinde olup, her bölüm iki veya üç madde içermektedir. Her bölüm ayrı ayrı skorlanıp, 8 bölümün skorunun ortalaması alınarak 0-3 arasında değişebilen tek bir HAQ skoru belirlenmektedir. Bölümlerin skorlanmasında, o bölümü oluşturan maddeler içindeki en yüksek skor, bölüm skoru olarak kabul edilmektedir. Ölçeğin toplumumuza adaptasyon çalışması yapılmış olup, hem klasik psikometrik yöntemlerle hem de Rasch analizi ile geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir (153) (Ek-5).

Fibromiyalji Etki Anketi (Fibromyalgia Impact Questionnaire-FIQ)

Hastalara uygulanan fiziksel etki anketi FMS hastalarında fonksiyonel durumu ölçmek amacıyla geliştirilmiş ve ülkemize özgü geçerlilik güvenirlik uyarlaması yapılmıştır (154, 155).

Bu ölçek; fiziksel fonksiyon, kendini iyi hissetme hali, işe gidememe, işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluk, anksiyete ve depresyon olmak üzere 10 ayrı özelliği ölçer ve hasta tarafından doldurulur . Kendini iyi hissetme özelliği hariç, düşük skorlar iyileşmeyi veya hastalıktan daha az etkilenildiğini gösterir. Her alt başlığın maksimum olabilecek skoru 10'dur. Böylece toplam maksimum skor 100'dür. Ortalama bir FMS hastası 50 puan alırken, daha şiddetli etkilenmiş FMS hastaları genellikle 70'in üzerinde puan alır (Ek-6).

Beck Depresyon Envanteri (Beck Depression Inventory -BDI)

Türkçe formunun geçerlilik ve güvenirliliği yapılmıştır (156). Denekte depresyon yönünden riski belirleyen ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçen

toplam 21 tane kendini değerlendirme cümlesi içerir. Dörtlü Likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Her madde 0-3 arasında giderek artan puan alır ve bunların toplanması ile elde edilen toplam puan 0-63 arasında değişir. Ölçeğin Türkçe için geçerlilik ve güvenirlik makalesinde kesme puanı 17 olarak kabul edilmiştir (157). Türk toplumunda 14-18 hafif, 19-29 orta, 20-63 şiddetli depresyonu göstermektedir (Ek-7).

Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (Insomnia Severity Index-ISI)

Uykusuzluk belirtilerinin şiddetini değerlendirmek için 2001 yılında geliştirilmiş kendini değerlendirme ölçeğidir (158). Uykusuzluğun klinik değerlendirmesi ve normal toplum taramalarında kullanılabilir. DSM-IV'te yer alan 'insomnia' tanı grubunda tanımlanan belirtilerle uyumlu toplam yedi madde vardır. Her madde 0 ile 4 arasında puanlanan beşli Likert tipi ölçüm vermektedir. Yedi maddenin puanları toplanarak değerlendirme yapılmaktadır. Ölçekten alınabilecek puan 0 ile 28 arasında değişir. Ölçeği geliştirenler 10 ve üzerinde puan alanlar için klinik olarak uykusuzluk tanısı düşünülmesi gerektiğini, 15 ve üzerinde puan alanlar için klinik tanının konabileceğini ifade etmektedir.

0-7= Klinik olarak önemsiz düzeyde uykusuzluk

8-14=Uykusuzluk (insomnia) alt eşiği

15-21=Orta düzeyde klinik uykusuzluk (insomnia)

22-28= Şiddetli klinik uykusuzluk (insomnia)

Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması ise 2010 yılında yapılmıştır (157) (Ek-10).

Uyku Günlüğü

FMS'lu popülasyonda uyku bozukluğu sık rastlandığı halde bunu ölçecek spesifik hasta sonuç ölçeği yoktur. Kleinman ve arkadaşları FMS ve uykuya ilgili 79 çalışmanın derlenmesi sonucu FMS'li hastalarda uykuyu değerlendirmek için fibromiyalji uyku günlüğü (FMSD) adı altında, 8 bölümden oluşan bir hasta sonuç değerlendirme anketi (PRO) geliştirmişlerdir (159). Bu testin FMS'li hastalarda uyku bozukluğunu göstermede geçerliliği çalışmalarla desteklenmektedir (160).

Çalışmamızda bu günlüğe gün içinde alınan ağrı kesici ve kafein miktarını ,gündüz uyuma ve gece yemek yeme durumunu sorgulayan sorular da ekleyerek modifiye edilmiş şekli kullanıldı (Ek-11).

Uyku günlüğündeki verilerle uyku değerlendirilmesinde kullanılan bazı süreler hesaplandı:

- ❖ *Yatakta geçen süre* = Yatağa yatması ile sabah yataktan kalkması arasındaki süre
- ❖ *Toplam uyku süresi* =Yatakta geçen süreden tüm uyanıklıklar çıkarıldıktan sonra kalan süre
(= Yatakta geçen süre - (uykuya dalma süresi + gece uyanık geçirilen süre))
- ❖ *Uykuya dalma süresi* = Yatağa yattıktan sonra uykuya dalıncaya kadar geçen süre.
- ❖ *Gece uyanma sayısı* = Gece uykudan ihtiyaçlar hariç uyanma sayısı
- ❖ *Gece uyanık geçirilen zaman*= Gece uyandığında tekrar uyuyuncaya kadar geçen zamanların toplamı
- ❖ *Gündüz uyku süresi* = Gün içinde uyuduğu toplam süre
- ❖ *Uyku indeksi* = Toplam uyku süresi / yatakta geçen süre

Uyku indeksinin artması uyku kalitesinin arttığını gösterir. Uyku indeksi bire ne kadar yaklaşırsa uyku kalitesi o kadar artar.

Hassas nokta sayısı değerlendirmesi

Hassas nokta sayısı, çalışmaya kör bir hekim tarafından ACR 1990 sınıflandırmasındaki 18 noktaya dolorimetre ile maksimum 4 kg basınç uygulanarak değerlendirildi (**Ek-12**).

Laboratuvar inceleme:

Kan örneklerin toplanması ve ölçeklerin doldurulması aynı gün içerisinde yapıldı Her iki gruptan kontrole gelmeden bir gün önce saat 24:00'dan sonra aç kalmaları istendi ve sabah saat 8:30-10:00 arasında venöz kan örnekleri alındı.. Kan örnekleri 15 dakika içinde İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Laboratuvarına götürüldü.

Tüm hastalardan açlık glukoz, BUN, Kreatinin, AST, ALT, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, TG, Kolesterol, HDL, LDL, FT4, TSH, insülin,ghrelin ve leptin çalışılması için bir adet EDTA'lı, iki adet jelli ve bir adet sitratlı sedim tüp olmak üzere toplamda 4 tüp kan örnekleri alındı.

Biyokimya tetkikleri aynı gün İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Ghrelin ve leptin için alınan kan örneklerinin 3500 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek ayrılan serumları -80 °C'de analiz yapılıncaya kadar saklandı.

Serum leptin ölçümü DIASource Leptin-EASIA (Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay) Kiti (DIASource, Louvain-la-Neuve, Belçika) kullanılarak sandviç enzim immunassay (ELISA)yöntemi ile yapıldı. Alt ölçüm sınırı 0.04 ng/ml , intra- ve inter-assay %cv < %15.

Serum ghrelin ölçümü USCN Life Ghrelin ELISA kiti (USCN Life Science Inc., Houston, Tex., ABD) kullanılarak yarışmalı enzim immunassay yöntemi ile yapıldı. Alt ölçüm sınırı 44.8pg/mL, intra-assay%cv <%10 ve inter-assay %cv < %12.

3.1.5. **Körleme:**

Gerçekleştirdiğimiz randomize kontrollü çalışma tek kör paternle dizayn edildi. Hastaların hassas nokta sayısı ve doktor global değerlendirme ölçümelerini yapan hekim hastaların hangi gruba dahil olduğunu bilmiyordu. Sonuçların istatistiksel analizi çalışmaya kör bir biyoistatistik uzmanı tarafından yapıldı.

3.1.6. **Tedavide kullanılan peloidin özellikleri**

Çalışmamızda Dalyan bölgesine ait doğal killi peloid (Claderm) kullanıldı. Doğal su içeriği %60.4, doğadaki katı madde içeriği %39,6 olan peloidin katı maddelerin çoğunu silisyumdioksit, magnezyumoksit ve demir oksitin yoğunlukta olduğu mineral içerik oluşturmaktadır. Organik maddelerden hümik asit, lignin ve humin ; kil minerallerinden simektit içermektedir.

Peloidin analiz raporları Ek-13-16'da verilmiştir.

3.1.7. **İstatistiksel Analiz:**

Verilerin istatistiksel analizi için çalışma protokolünün tamamını sonuçlandıran katılımcıların verilerinin değerlendirildiği per-protokol analiz yöntemi kullanıldı. İstatistiksel hesaplamalar bilgisayar ortamında SPSS for Windows 18.0 programı ile yapıldı.

Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Bu teste göre 0,05'den küçük p değerlerinin farklı olduğu, bu verilerin non-parametrik dağılım özelliği gösterdiği kabul edildi. P değeri 0,05'den büyük olarak saptanan dağılımların ise parametrik özellik gösterdiği kabul edildi. Grupların homojenlik karşılaştırması ki-kare testi ile yapıldı.

Demografik verilerin, klinik ölçeklerin, uyku günlüğü ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesinde kategorik verilerin birbiri içindeki kıyasında ki-kare testi, normal dağılıma uyan sürekli verilerin değerlendirmeleri için bağımsız gruplarda t testi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise nonparametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Grupların kendi içindeki zamana bağlı değişimlerinin hesaplanmasında normal dağılım gösteren veriler için eşleştirilmiş t-test, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı.

Verilerin özet bilgileri ortalama, ortanca, standart sapma, çeyrekler arası aralık (interquartile range) ve yüzde cinsinden sunuldu.

Hesaplanan p değerleri için anlamlılık sınırı 0.05 olarak alındı. P değeri 0,05'den küçük olan verilerin istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği kabul edildi.

Tablo 4-3: Grupların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması-3 (kategorik değişkenler)

	Kontrol n (%)	Tedavi n (%)	Toplam n (%)	P*
Medeni Hali				0,525
Bekar	6 (20,7%)	4 (14,3%)	10 (17,5%)	
Evli	23 (79,3%)	24 (85,7%)	47 (82,5%)	
Eğitim düzeyi				0,875
Okur Yazar	2 (6,9%)	2 (7,1%)	4 (%7,0)	
İlköğretim	16 (55,2%)	13 (46,4%)	29 (50,9%)	
Lise	7 (24,1%)	7 (25,0%)	14 (24,6%)	
Üniversite	4 (13,8%)	6 (21,4%)	10 (17,5%)	
Meslek				0,209
Ev Hanımı	20 (69,0%)	18 (64,3%)	38 (66,7%)	
İşçi /Memur	2 (6,9%)	7 (25,0%)	9 (15,8%)	
Serbest	4 (13,8%)	2 (7,1%)	6 (10,5%)	
Emekli	3 (10,3%)	1 (3,6%)	4 (7,0%)	
Çalışma Durumu				0,171
Çalışmıyor	25 (86,2%)	20 (71,4%)	45 (78,9%)	
Çalışıyor	4 (13,8%)	8 (28,6%)	12 (21,1%)	
Aylık Gelir				0,311
1000-2500	21 (72,4%)	15 (53,6%)	36 (63,2%)	
2500-4000	5 (17,2%)	6 (21,4%)	11 (19,3%)	
4000-6000	3 (10,3%)	5 (17,9%)	8 (14,0%)	
>6000	0 (0,0%)	2 (7,1%)	2 (3,5%)	
* İstatistiksel hesaplamada Pearson Chi – square değeri alınmıştır				

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

	Kontrol n (%)	Tedavi n (%)	Toplam n (%)	P*
Sigara Kullanımı				0,125
Kullanmıyor	23 (79,3%)	17 (60,7%)	40 (70,2%)	
Kullanıyor	6 (20,7%)	11 (39,3%)	17 (29,8%)	
Ek Hastalık				0,957
Yok	25 (86,2%)	24 (85,7%)	49 (86,0%)	
Var	4 (13,8%)	4 (14,3%)	8 (14,0%)	
Aile Öyküsü				0,578
Yok	13 (50,0%)	11 (42,3%)	24 (46,2%)	
Var	13 (50,0%)	15 (57,7%)	28 (53,8%)	
* İstatistiksel hesaplamada Pearson Chi – square değeri alınmıştır				

İki grup arasında çocuk sayısı (ortanca değer: 2, p: 0,144), evde yaşayan kişi sayısı (ortanca değer: 4, p: 0,846) ve evde birlikte yaşadığı kişiler (ortanca değer: eş ve çocuklarla, p:0,202) bakımından anlamlı farklılıklar saptanmadı.

4.2. Klinik ölçekler

4.2.1. Ağrı Değerlendirmesi (VAS)

Tedavi grubunda ağrı değerlendirmesinde (AD-VAS) tedavi sonu (12. gün) ve 1. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (**Tablo 4-5**).

Kontrol grubunda ağrı değerlendirmesinde 12. gün ve 1. ay ölçüm değerlerinde başlangıca göre azalma izlendi. Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (**Tablo 4-6**).

Tablo 4-5: Tedavi grubu başlangıç, tedavi sonu ve 1. ay AD-VAS ölçümleri

Ağrı Değerlendirmesi	Tedavi Grubu			
	n	Ort	SS	P*
Başlangıç	28	7,64	2,34	
12.gün**	28	5,95	2,80	0,007
1. Ay	28	6,02	2,92	0,003
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma *:Başlangıca göre farkın p değeri . **:Tedavi sonu, İstatistiksel hesaplamada T test kullanılmıştır.				

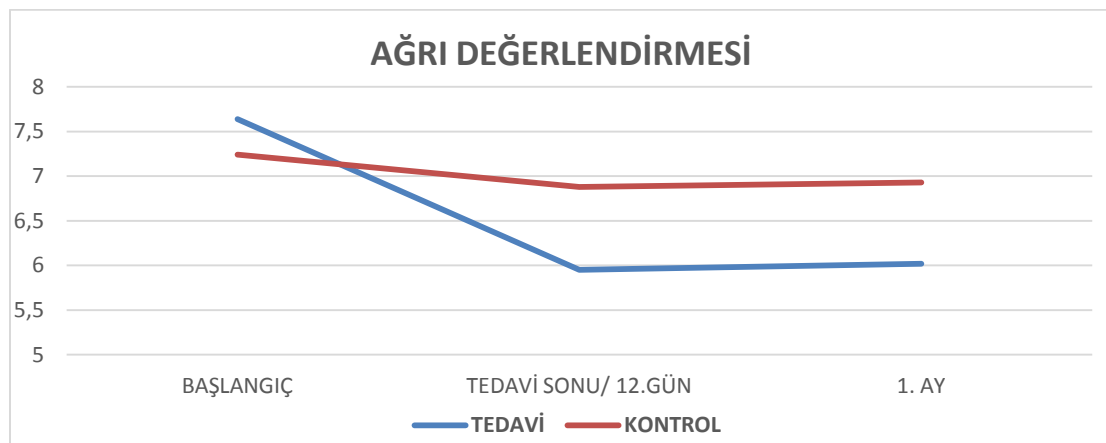
Tablo 4-6: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün ve 1. ay AD-VAS ölçümleri

Ağrı Değerlendirmesi	Kontrol Grubu			
	n	Ort	SS	P*
Başlangıç	29	7,24	2,01	
12.gün	29	6,88	1,86	0,382
1. Ay	29	6,93	2,06	0,455
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma *:Başlangıca göre farkın p değeri . İstatistiksel hesaplamada T test kullanılmıştır.				

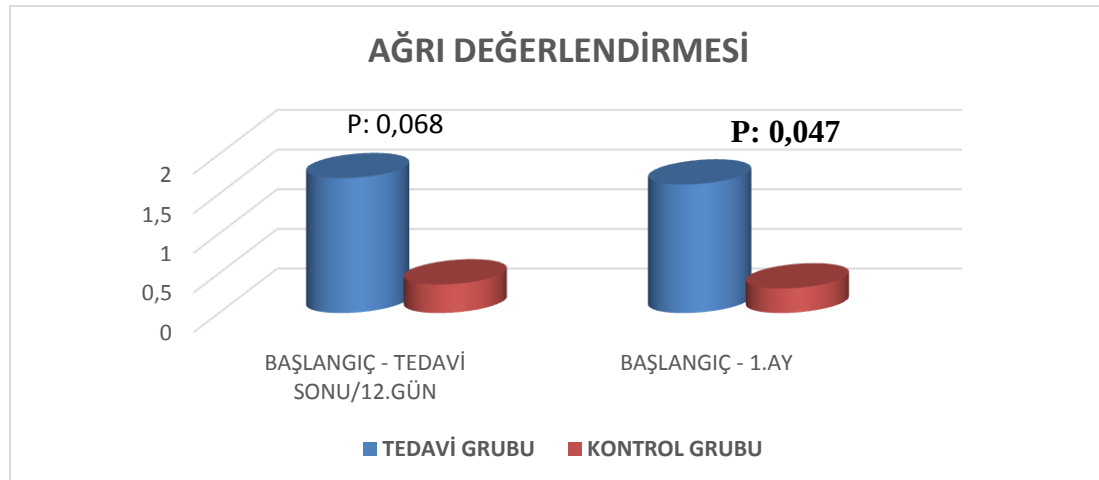
Tedavi ve kontrol grubunun başlangıç ağrı değerlendirme ölçümleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun ağrı değerlendirmesinin 2. ve 3. vizitlerdeki (12. gün ve 1. ay) değişimi **Grafik 4-1**'de verilmiştir.

Ağrı değerlendirme ölçümlerinin başlangıca göre farklarının gruplar arası karşılaştırılmasında; başlangıç ile 12. gün arasındaki değişim anlamlı değilken, başlangıç ile 1. ay arasındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdiği saptandı (**Grafik 4-2**).

Grafik 4-1: AD-VAS ölçümlerinin başlangıç, 12. gün ve 1. ay değişimi



Grafik 4-2:AD-VAS 12.gün ve 1.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması



4.2.2. Hasta Global Değerlendirmesi (VAS)

Tedavi grubunda hasta global değerlendirmesinde (HGD-VAS) 12.gün ve 1. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (**Tablo 4-7**).

Kontrol grubunda hasta global değerlendirmesinde 12. gün ve 1. ay ölçüm değerlerinde başlangıca göre istatistiksel anlamlı olmayan azalma izlendi (**Tablo 4-8**).

Tablo 4-7: Tedavi grubu başlangıç, 12.gün ve 1. ay HGD-VAS ölçümleri

Hasta Global Değerlendirmesi	Tedavi Grubu			
	n	Ort	SS	P*
Başlangıç	28	7,18	2,51	
12.gün	28	5,55	2,86	0,028
1. Ay	28	5,27	3,15	0,023
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma *:Başlangıca göre farkın p değeri . İstatistiksel hesaplamada T test kullanılmıştır.				

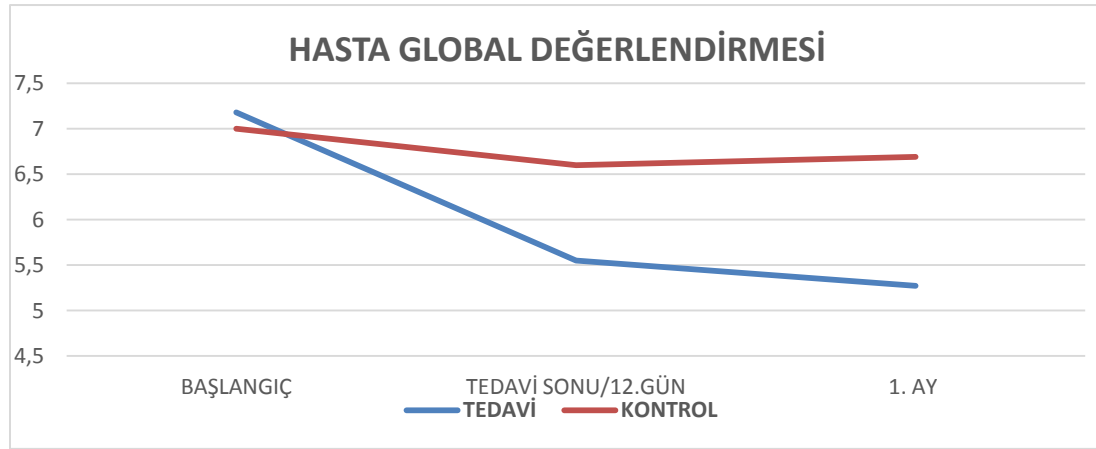
Tablo 4-8: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün ve 1. ay HGD-VAS ölçümleri

Hasta Global Değerlendirmesi	Kontrol Grubu			
	n	Ort	SS	P*
Başlangıç	29	7,00	2,45	
12.gün	29	6,60	2,13	0,360
1. Ay	29	6,69	1,84	0,452
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma *:Başlangıca göre farkın p değeri . İstatistiksel hesaplamada T test kullanılmıştır.				

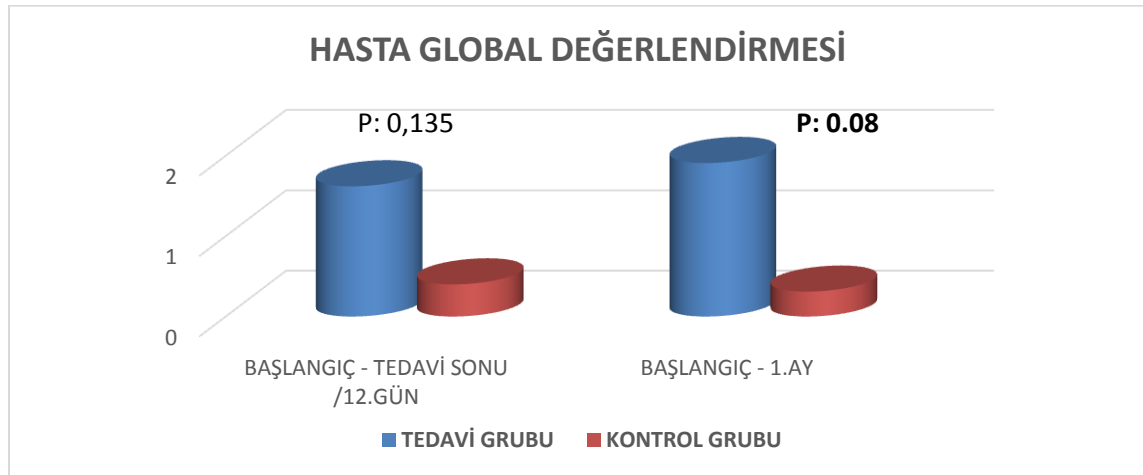
Tedavi ve kontrol grubunun başlangıç hasta global değerlendirme ölçümleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun hasta global değerlendirmesinin tedavi sonu/12. gün ve 1. ay değişimi **Grafik 4-3**'de verilmiştir.

Hasta global değerlendirmesinin gruplar arası karşılaştırılmasında; başlangıç ile tedavi sonu/12.gün arasındaki değişim anlamlı değilken, başlangıç ile 1. ay kontrol arasındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdiği saptandı (**Grafik 4-4**).

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



Grafik 4-4: HGD-VAS 12.gün ve 1.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması



4.2.3. Doktor Global Değerlendirmesi (VAS)

Tedavi grubunda doktor global değerlendirmesinde (DGD-VAS) tedavi sonu ve 1. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre azalma izlendi. 1. ay ölçümlerinde izlenen başlangıç değerlerine göre azalma istatistiksel olarak anlamlı idi (**Tablo 4-9**).

Kontrol grubunda doktor global değerlendirmesinde 12. gün ve 1. ay ölçüm değerlerinde başlangıca göre istatistiksel anlamlı olmayan azalma izlendi (**Tablo 4-10**).

Tablo 4-9: Tedavi grubu başlangıç, tedavi sonu ve 1. ay DGD-VAS ölçümleri

Doktor Global Değerlendirmesi	Tedavi Grubu			
	n	Ort	SS	P*
Başlangıç	28	7,62	1,32	
12.gün	28	7,20	1,49	0,226
1. Ay	28	6,43	1,82	0,010
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma *:Başlangıca göre farkın p değeri . İstatistiksel hesaplamada T test kullanılmıştır.				

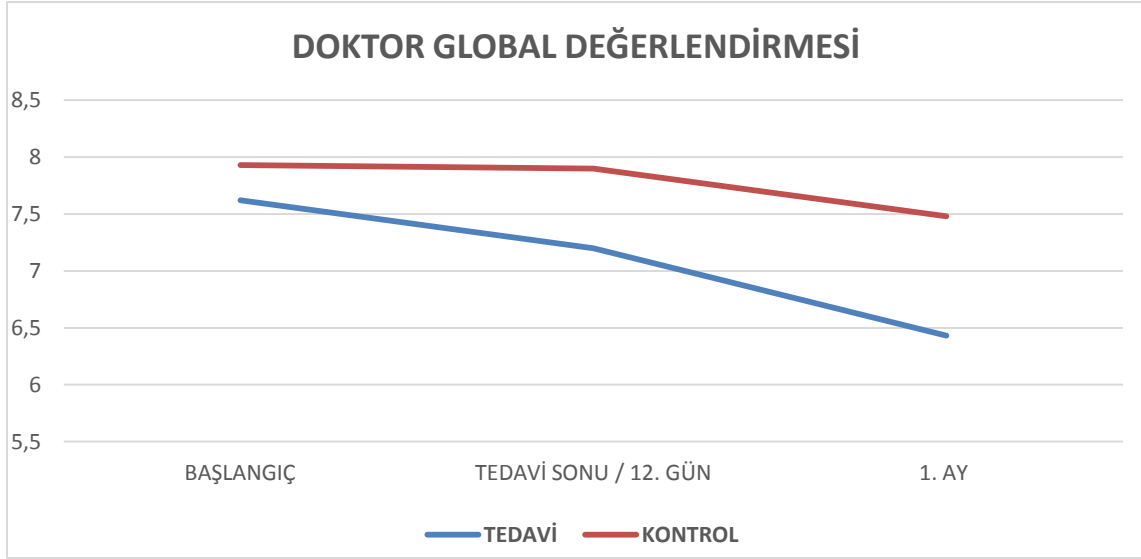
Tablo 4-10: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün ve 1. ay DGD-VAS ölçümleri

Doktor Global Değerlendirmesi	Kontrol Grubu			
	n	Ort	SS	P*
Başlangıç	29	7,93	1,02	
12.gün	29	7,90	0,70	0,861
1. Ay	29	7,48	1,08	0,123
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: ortalama, SS: standart sapma *:Başlangıca göre farkın p değeri . İstatistiksel hesaplamada T test kullanılmıştır.				

Tedavi ve kontrol grubu başlangıç doktor global değerlendirmesi ölçümleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun hasta global değerlendirmesi tedavi sonu/12. gün ve 1. ay değişimi **Grafik 4-5**'de verilmiştir.

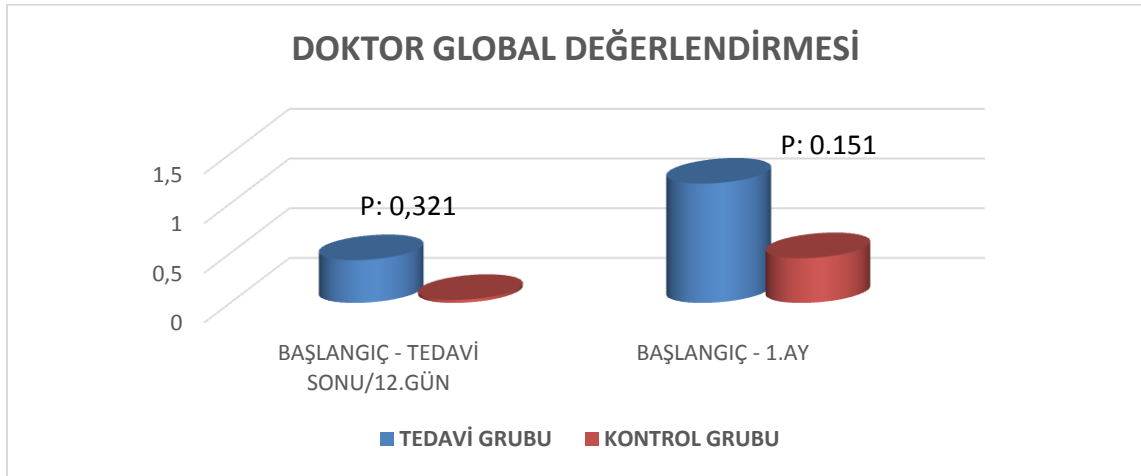
Doktor global değerlendirme ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında, tüm değerlendirmelerde gruplar arası anlamlı fark saptanmadı (**Grafik 4-6**).

Grafik 4-5: DGD-VAS ölçümlerinin başlangıç, 12.gün ve 1. ay değişimi



Grafik 4-6 DGD-VAS 12.gün ve 1.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılmas

1



4.2.4. Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ)

Tedavi grubunda HAQ tedavi sonu ve 1. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre azalma izlendi. 1. ay ölçümlerinde izlenen başlangıç değerlerine göre azalma istatistiksel olarak anlamlı idi. (**Tablo 4-11**).

Kontrol grubunda HAQ 12. gün ölçüm değerlerinde başlangıca göre artma izlendi. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. 1.ay ölçüm değerleri başlangıç ölçümüyle aynı seviyede izlendi (**Tablo 4-12**).

Tablo 4-11: Tedavi grubu başlangıç, tedavi sonu ve 1. ay HAQ ölçümleri

Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ)	Tedavi Grubu				
	n	Ort	25th	75th	P*
Başlangıç	28	1,25	0,88	1,5	
12. Gün	28	1,06	0,75	1,38	0,081
1. Ay	28	0,87	0,53	1,47	0,009
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: Ortanca 25th:25.Persentil 75th:75.Persentil *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

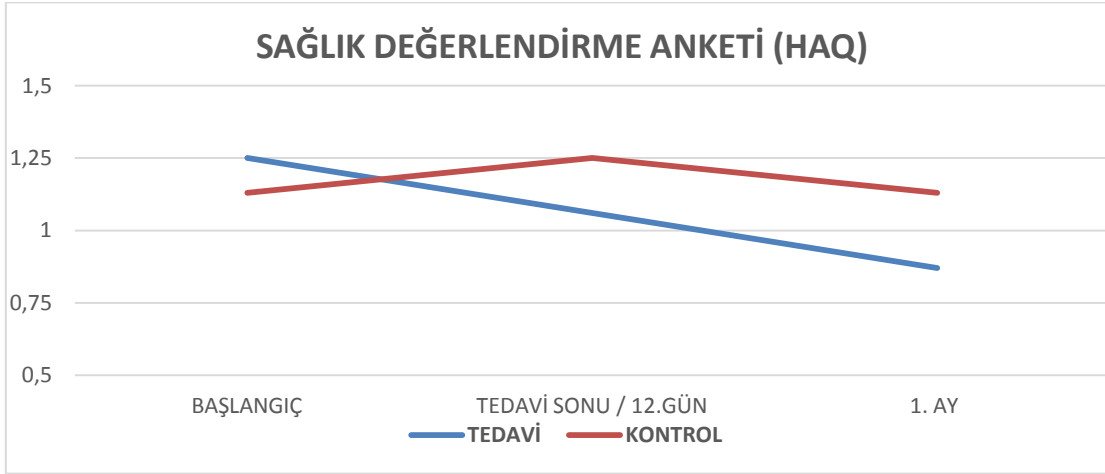
Tablo 4-12: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün ve 1. ay HAQ ölçümleri

Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ)	Kontrol Grubu				
	n	Ort	25th	75th	P*
Başlangıç	29	1,13	0,63	1,63	
12.Gün	29	1,25	0,63	1,56	0,836
1. Ay	29	1,13	0,63	1,50	0,123
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: Ortanca 25th:25.Persentil 75th:75.Persentil *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

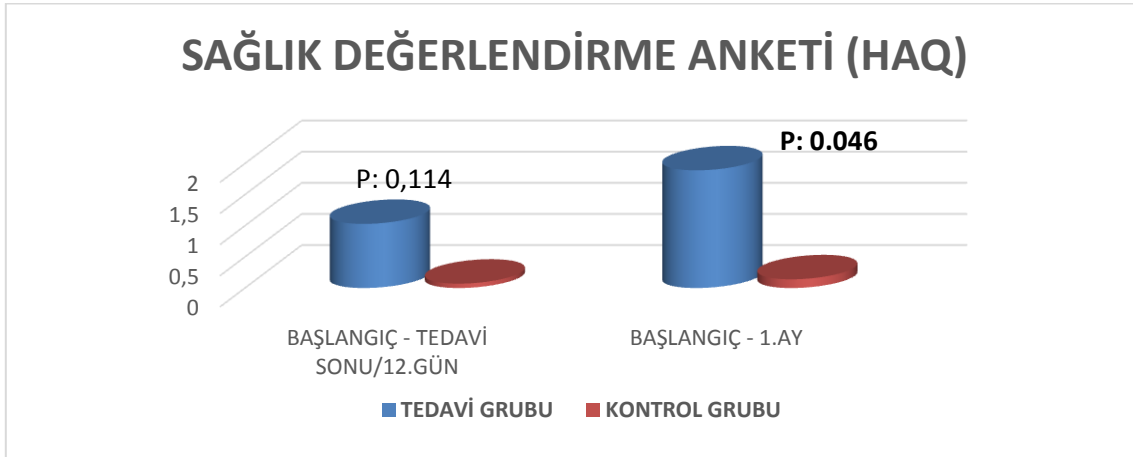
Tedavi ve kontrol grubu başlangıç HAQ ölçümleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun sağlık değerlendirme anketinin tedavi sonu/12. gün ve 1. ay değişimi **Grafik 4-7**'de verilmiştir.

HAQ ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında, başlangıç ile tedavi sonu/12.gün arasındaki değişim anlamlı değilken başlangıç ile 1. ay arasındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdiği saptandı (**Grafik 4-8**).

Grafik 4-7: HAQ ölçümlerinin başlangıç, 12.gün ve 1. ay değişimi



Grafik 4-8: HAQ 12.gün ve 1.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması



4.2.5. Hassas Nokta Sayısı

Tedavi grubunda HNS değerlendirmesinde tedavi sonu ve 1. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (**Tablo 4-13**).

Kontrol grubunda HNS değerlendirmesinde 12. gün ölçüm değerlerinde başlangıca göre değişim yoktu. 1.ay ölçüm değerleri başlangıç değerlerine göre azalmıştı, ama bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (**Tablo 4-14**).

Tablo 4-13: Tedavi grubu başlangıç, tedavi sonu ve 1. ay HNS ölçümleri

Hassas Nokta Sayısı (HNS)	Tedavi Grubu				
	n	Ort	25th	75th	P*
Başlangıç	27	13,5	11	15	
12. Gün	27	12	8,25	15	0,006
1. Ay	27	10	7	13	<0,001
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: Ortanca 25th:25.Persentil 75th:75.Persentil *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

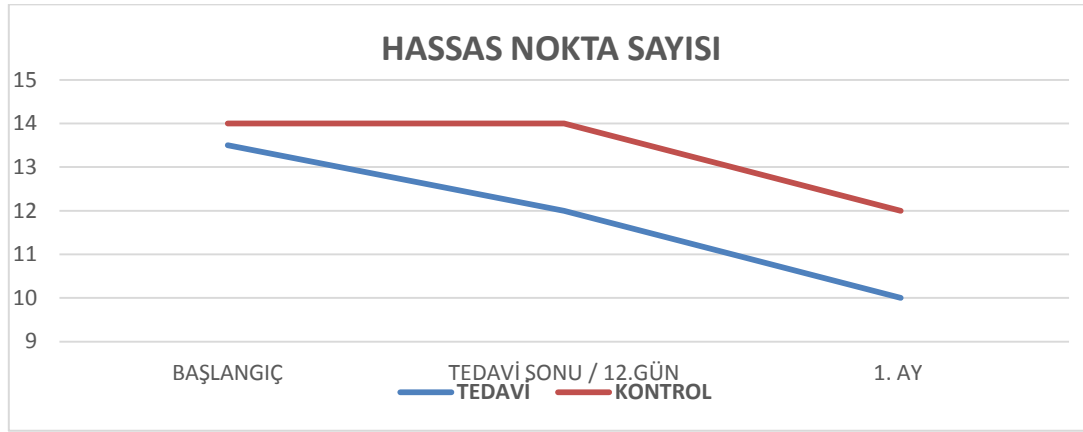
Tablo 4-14: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün ve 1. ay HNS ölçümleri

Hassas Nokta Sayısı	Kontrol Grubu				
	n	Ort	25th	75th	P*
Başlangıç	29	14	9,5	16	
12.gün	29	14	10	15	0,793
1. Ay	29	12	10	14	0,162
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: Ortanca 25th:25.Persentil 75th:75.Persentil *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

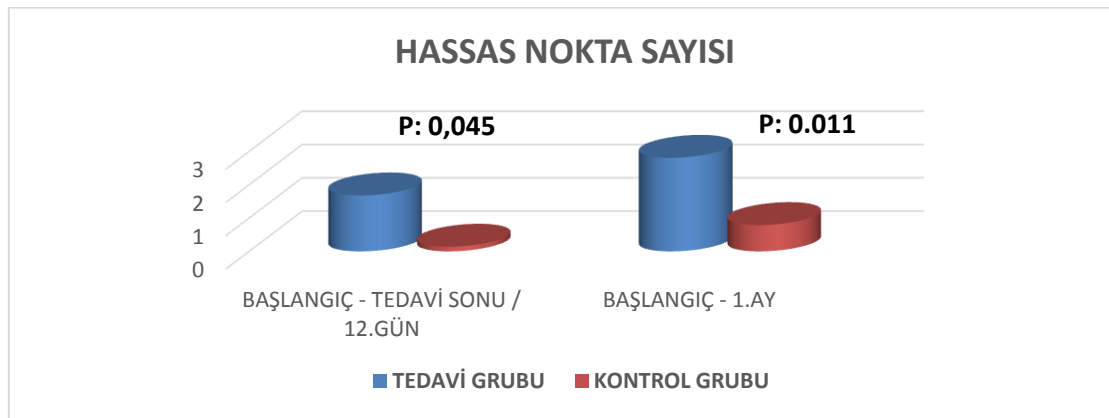
Tedavi ve kontrol grubu başlangıç HNS ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun HNS ölçümlerinin tedavi sonu/12. gün ve 1. aydaki değişimi **Grafik 4-9**'de verilmiştir.

HNS değerlendirmelerinin gruplar arası karşılaştırılmasında, başlangıç ile tedavi sonu/12.gün ve 1. ay arasındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdiği saptandı (**Grafik 4-10**).

Grafik 4-9: HNS ölçümlerinin başlangıç, 12.gün ve 1. ay değişimi



Grafik 4-10: HNS 12.gün ve 1.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması



4.2.6. Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ)

Tedavi grubu FIQ ölçümlerinde tedavi sonu ve 1. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (**Tablo 4-15**).

Kontrol grubu FIQ ölçümlerinde 12.günde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış izlendi. 1. ay ölçüm değerleri ise başlangıç değerlerine göre istatistiksel anlamlı olmayan azalma gösterdi (**Tablo 4-16**).

Tablo 4-15: Tedavi grubu başlangıç, tedavi sonu ve 1. ay FIQ ölçümleri

Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ)	Tedavi Grubu			
	n	Ort	SS	P*
Başlangıç	28	60,99	17,27	
Tedavi Sonu/12.Gün	28	49,16	21,73	0,003
1. Ay	28	52,15	21,15	0,021
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma *:Başlangıca göre farkın p değeri, İstatistiksel hesaplamada T test kullanılmıştır.				

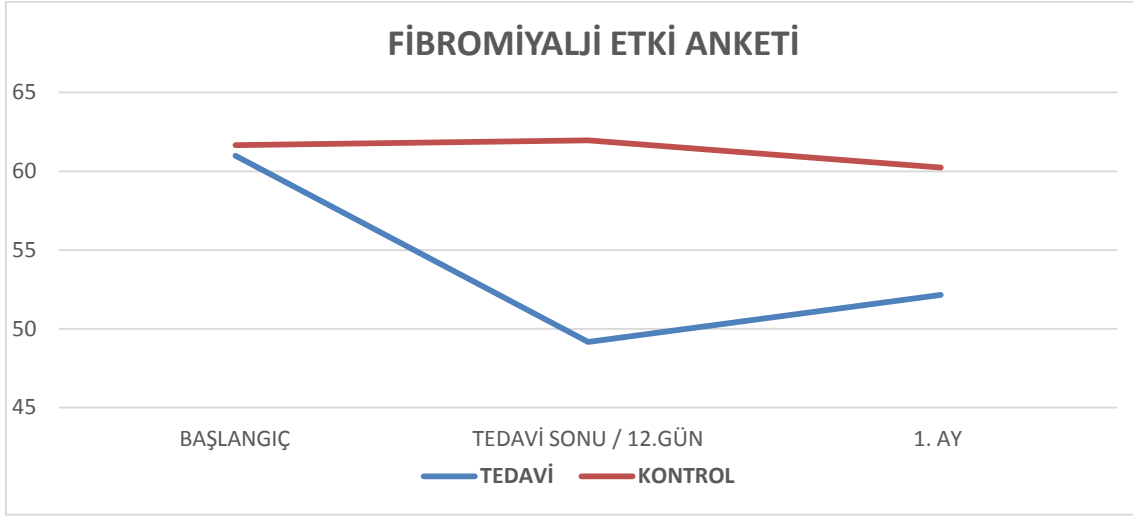
Tablo 4-16: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün ve 1. ay FIQ ölçümleri

Fibromiyalji Etki Anket (FIQ)	Kontrol Grubu			
	n	Ort	SS	P*
Başlangıç	29	61,66	15,12	
12. Gün	29	61,96	14,76	0,857
1. Ay	29	60,24	14,22	0,492
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma *:Başlangıca göre farkın p değeri, İstatistiksel hesaplamada T test kullanılmıştır.				

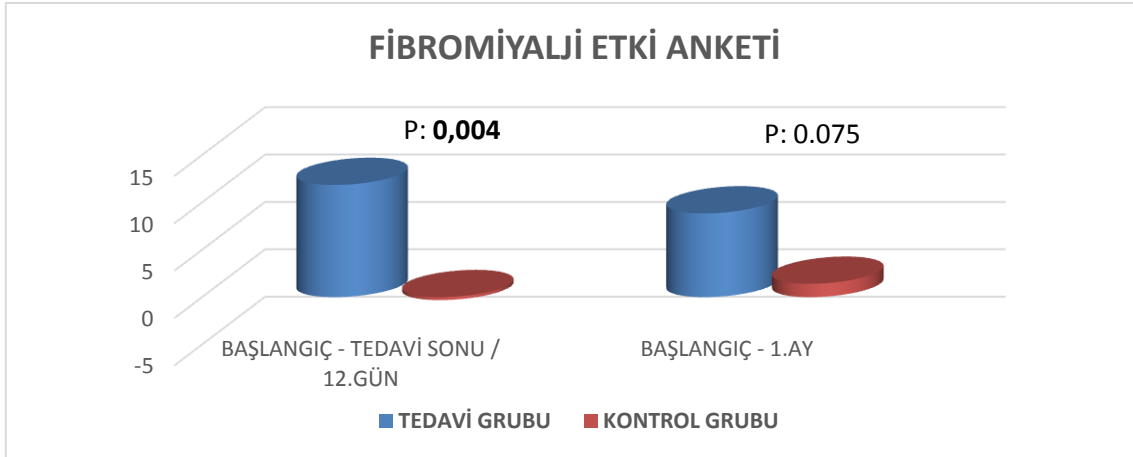
Tedavi ve kontrol grubu başlangıç FIQ ölçümleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun FIQ ölçümlerinin tedavi sonu/12. gün ve 1. ay değişimi **Grafik 4-11**'de verilmiştir.

FIQ ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında, başlangıç ile tedavi sonu/12.günü arasındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdiği saptandı. Başlangıç ile 1. ay ölçümleri arasında ise istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (**Grafik 4-12**).

Grafik 4-11: FIQ ölçümlerinin başlangıç, 12. gün ve 1. ay değişimi



Grafik 4-12: FIQ 12.gün ve 1.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması



4.2.7. Beck Depresyon Ölçeği

Tedavi grubunda BDI puanlarında tedavi sonu ve 1. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (**Tablo 4-17**).

Kontrol grubunda BDI puanları 12. gün ve 1.ayda başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma gösterdi (**Tablo 4-18**).

Tablo 4-17: Tedavi grubu başlangıç, tedavi sonu ve 1. ay BDI ölçümleri

Beck Depresyon Ölçeği (BDI)	Tedavi Grubu				
	n	Ort	25th	75th	P*
Başlangıç	28	17,5	11	24	
Tedavi Sonu/12.Gün	28	8,5	6	21,5	0,007
1. Ay	28	9,5	7	18	0,004
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: Ortanca 25th:25.Persentil 75th:75.Persentil *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

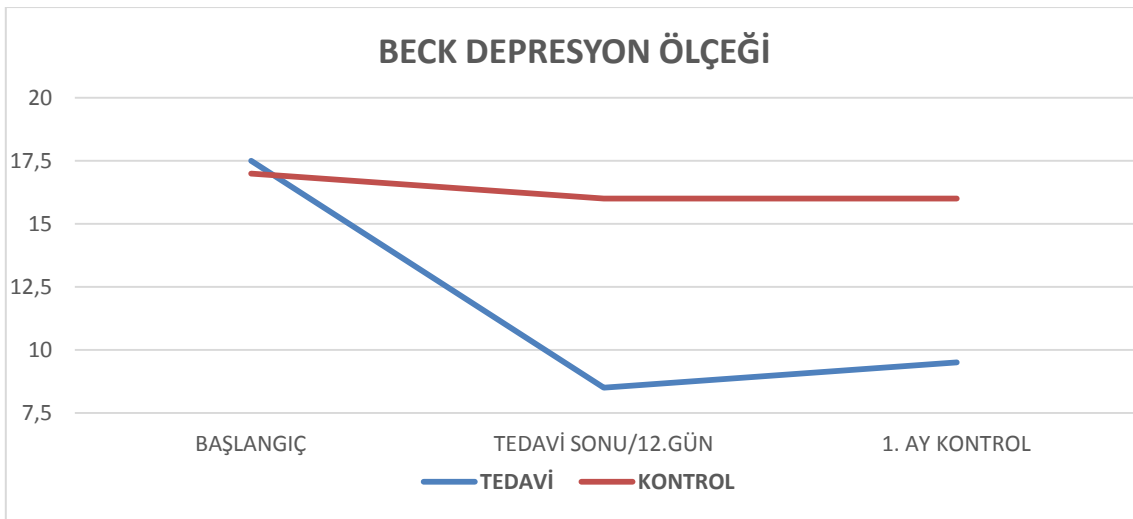
Tablo 4-18: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün ve 1. ay BDI ölçümleri

Beck Depresyon Ölçeği (BDI)	Kontrol Grubu				
	n	Ort	25th	75th	P*
Başlangıç	29	17	11,5	24,5	
12. Gün	29	16	12	20	0,119
1. Ay	29	16	11,5	21	0,158
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: Ortanca 25th:25.Persentil 75th:75.Persentil *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

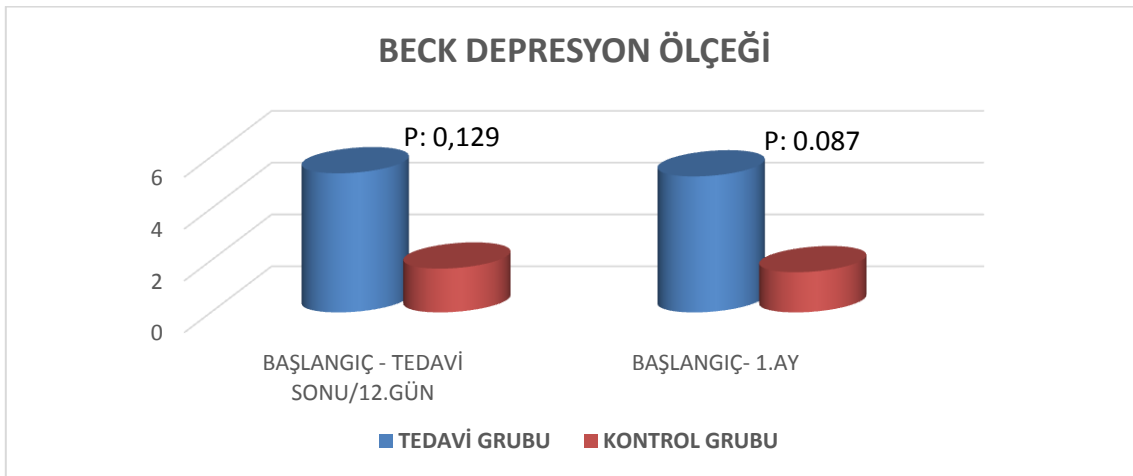
Tedavi ve kontrol grubunun başlangıç BDI puanları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun BDI puanlarının tedavi sonu/12. gün ve 1. ay değişimi **Grafik 4-13**'te verilmiştir.

BDI puanlarının gruplar arası karşılaştırılmasında, başlangıç ile tedavi sonu/12.günü ve 1. ay ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (**Grafik 4-14**).

Grafik 4-13: BDI ölçümlerinin başlangıç, 12.gün ve 1. ay değişimi



Grafik 4-14: BDI 12.gün ve 1.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması



4.2.8. Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (ISI)

Tedavi grubu ISI tedavi sonu ve 1. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (**Tablo 4-19**).

Kontrol grubunda ISI tedavi sonu ve 1. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre değişim izlenmedi (**Tablo 4-20**).

Tablo 4-19: Tedavi grubu başlangıç, tedavi sonu ve 1. ay ISI ölçümleri

Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (ISI)	Tedavi Grubu				
	n	Ort	25th	75th	P*
Başlangıç	28	15,5	12	18	
Tedavi Sonu/12.Gün	28	9	5,25	15,5	<0,001
1. Ay	28	10	5,5	14	0,001
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: Ortanca 25th:25.Persentil 75th:75.Persentil *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

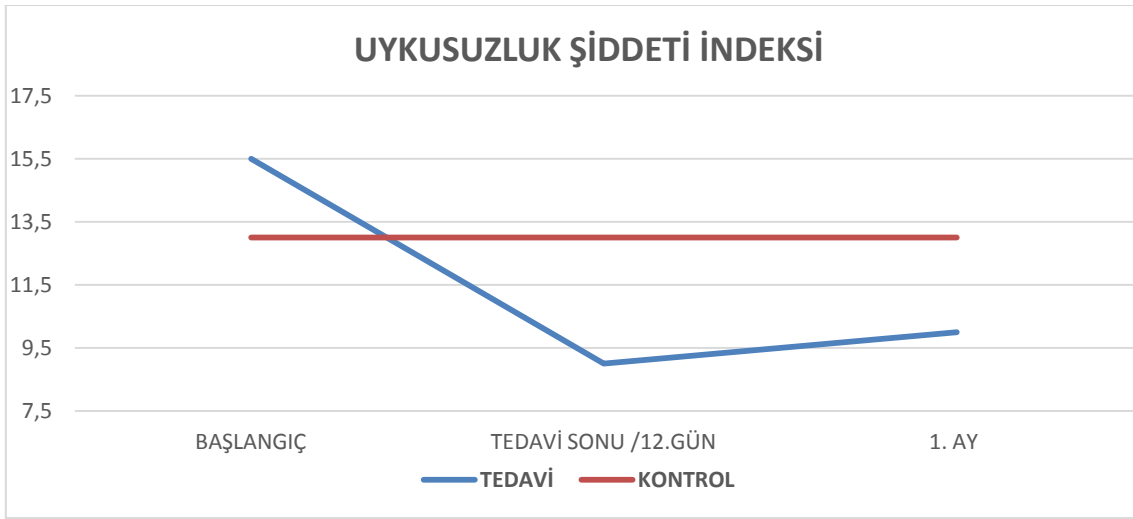
Tablo 4-20: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün ve 1. ay ISI ölçümleri

Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (ISI)	Kontrol Grubu				
	n	Ort	25th	75th	P*
Başlangıç	29	13	9,5	16	
12.gün	29	13	8	15	0,475
1. Ay	29	13	10	14,5	0,507
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: Ortanca 25th:25.Persentil 75th:75.Persentil *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

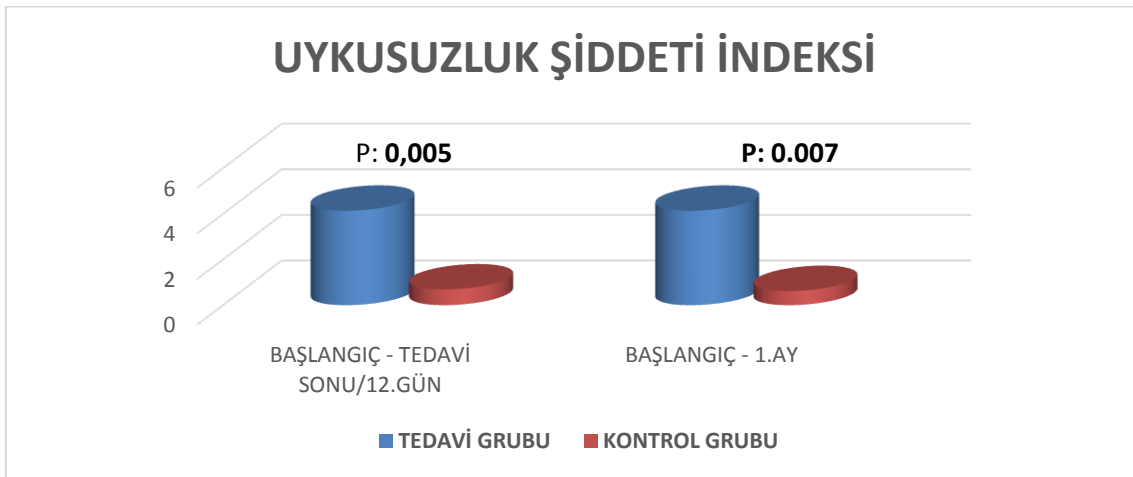
Tedavi ve kontrol grubu başlangıç ISI ölçümleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun ISI ölçümlerinin tedavi sonu/12. gün ve 1. ay değişimi **Grafik 4-15**'de verilmiştir.

ISI başlangıç ile tedavi sonu/12. gün ve 1. ay arasındaki değişimin gruplar arası karşılaştırılmasında, istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (**Grafik 4-16**).

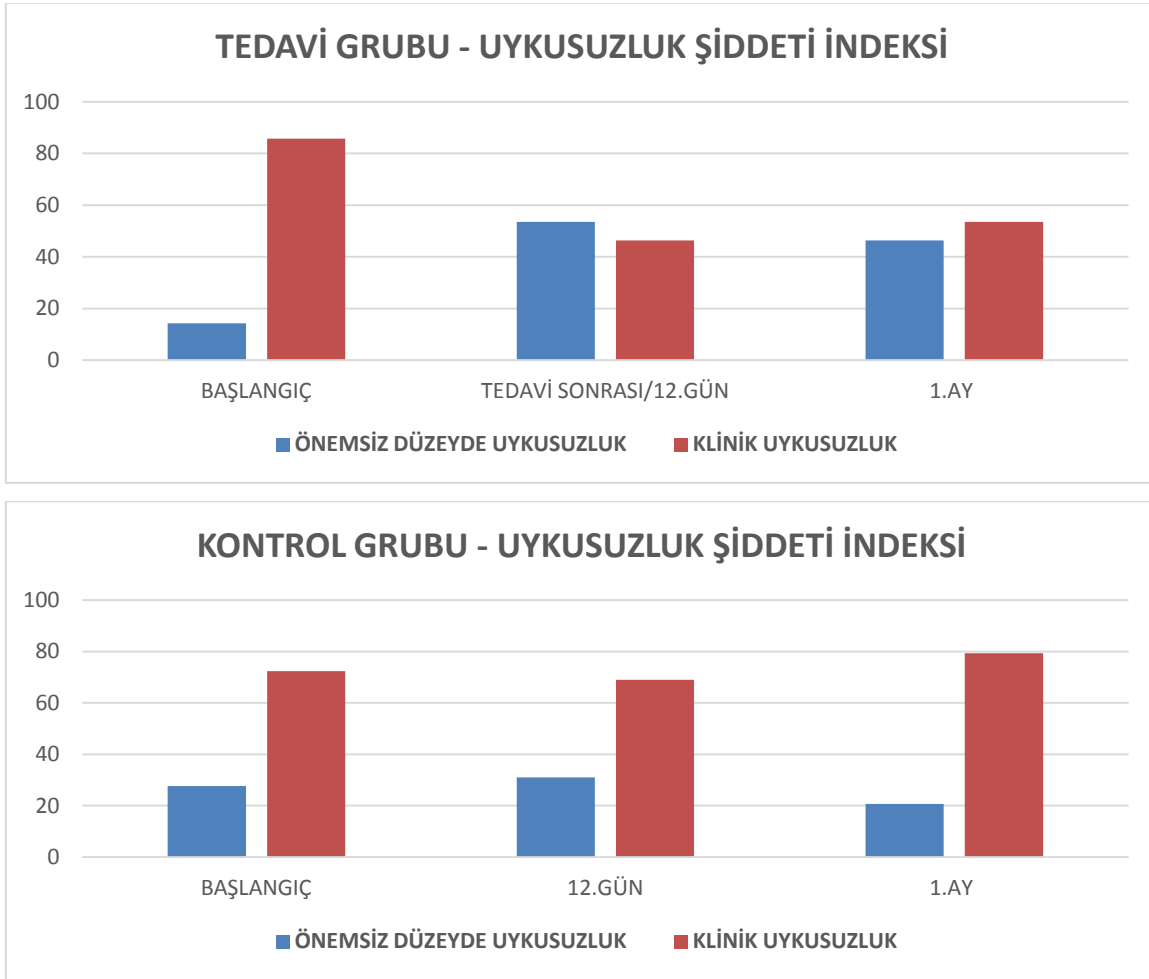
Grafik 4-15: ISI ölçümlerinin başlangıç, 12.gün ve 1. ay değişimi



Grafik 4-16: ISI 12.gün ve 1.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması



Grafik 4-17: ay ISI kategorilerinin ölçümler arası kıyaslanması



Klinik ölçeklerin başlangıç, 12.gün ve 1. Ay ölçüm değerlerinin gruplar arasında değişimi ve grup içi ve gruplar arası p değerleri toplu halde **Tablo 4-22** ve **Tablo 4-23**'de verilmiştir.

4.3. Uyku Günlüğü

Uyku günlüğü yatakta geçen uyku süresi, toplam uyku süresi, uyku indeksi, uyku latensi, gece uyanma sayısı, gece uyanık geçirilen süre, gündüz uyuma süresi, alınan ağrı kesici ve kafein miktarı parametreleri açısından değerlendirildi.

4.3.1. Yatakta geçen uyku süresi

Tedavi grubunda yatakta geçirilen süre vizitlerle birlikte artış göstermekle (başlangıçta 444 dk, 12. Günde 460 dk, 1. Ayda 466 dk) birlikte bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi ($p>0,05$). Kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı (başlangıçta 485 dk, 12. Günde 496 dk, 1. Ayda 486 dk).

4.3.2. Toplam Uyku Süresi

Her iki grupta toplam uyku süresinin tedavi sonu/12.gün ve 1. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre artışı izlendi. Tedavi sonu/12.günde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı idi (**Tablo 4-25, Tablo 4-26**).

Tablo 4-25: Tedavi grubu başlangıç, tedavi sonu ve 1. ay Toplam Uyku Süresi ölçümleri

Toplam Uyku Süresi (dk)	Tedavi Grubu			
	n	Ort	SS	P*
Başlangıç	28	352,9	81,1	
Tedavi sonu	28	394,5	75,6	0,003
1. Ay	28	387,6	113,2	0,125
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma. İstatistiksel hesaplamada T test kullanılmıştır. * :Başlangıca göre farkın p değeri				

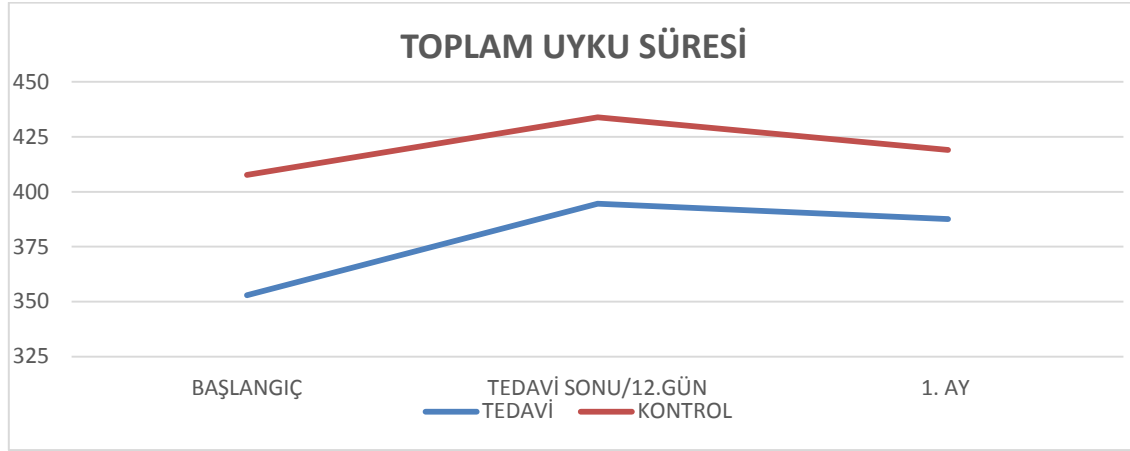
Tablo 4-26: Kontrol grubu başlangıç, 12. gün ve 1. ay Toplam Uyku Süresi ölçümleri

Toplam Uyku Süresi (dk)	Kontrol Grubu			
	n	Ort	SS	P*
Başlangıç	29	407,6	84,8	
12. Gün	29	433,8	95,7	0,024
1. Ay	29	419,7	102,2	0,289
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: ortalama, SS: standart sapma. İstatistiksel hesaplamada T test kullanılmıştır. * :Başlangıca göre farkın p değeri				

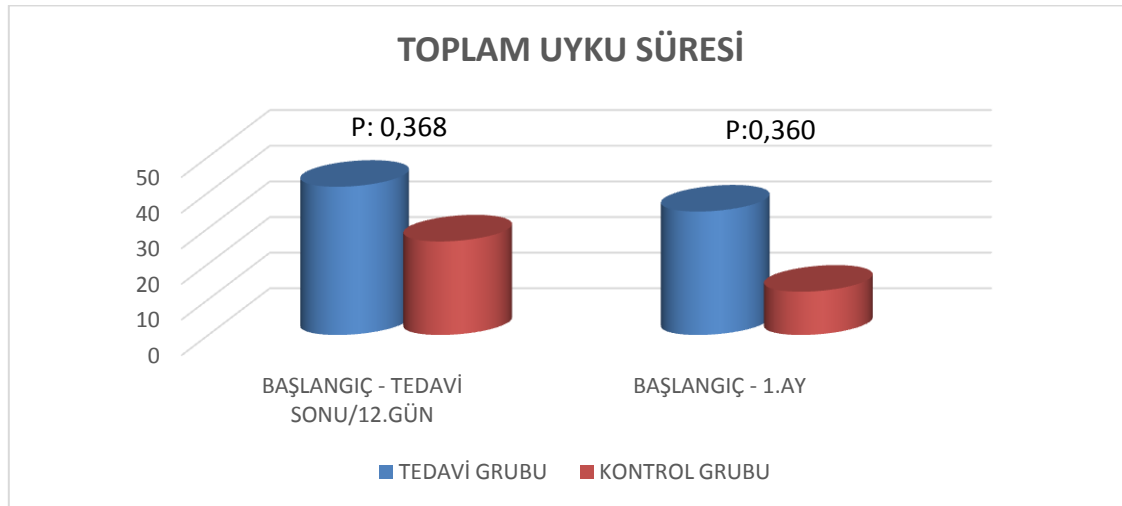
Başlangıç toplam uyku süreleri açısından tedavi ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun toplam uyku sürelerinin tedavi sonu/12. gün ve 1. aydaki değişimi **Grafik 4-18**'de verilmiştir.

Toplam uyku süresinin gruplar arası karşılaştırılmasında, başlangıç ile tedavi sonu/12. gün ve 1. ay arasındaki değişimde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı (**Grafik 4-19**).

Grafik 4-18: Toplam Uyku Süresinin başlangıç, 12. gün ve 1. ay değişimi



Grafik 4-19: Toplam Uyku Süresinin 12.gün ve 1.ay gruplar arası karşılaştırılması



4.3.3. Uyku indeksi

Her iki grupta uyku indeksi tedavi sonu/12.gün ve 1. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre artışı izlendi. Tedavi sonu/12.günde görülen artış her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı idi (**Tablo 4-27, Tablo 4-28**).

Tablo 4-27: Tedavi grubu başlangıç,12.gün ve 1. ay Uyku İndeksi ölçümleri

Uyku indeksi	Tedavi Grubu			
	n	Ort	SS	P*
Başlangıç	28	0,80	0,14	
Tedavi sonu	28	0,85	0,11	0,004
1. Ay	28	0,83	0,18	0,315
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma. İstatistiksel hesaplamada T test kullanılmıştır. * :Başlangıca göre farkın p değeri				

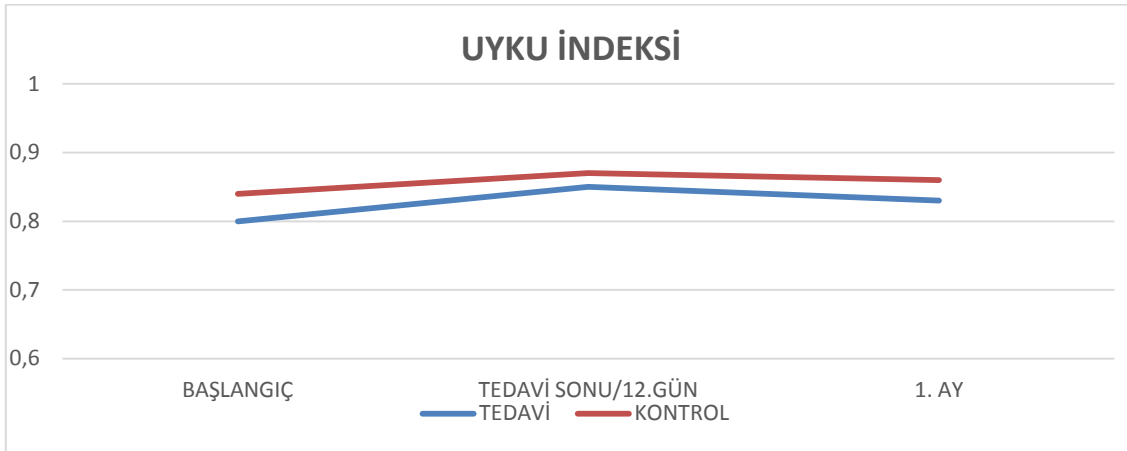
Tablo 4-28:Kontrol grubu başlangıç, 12. gün ve 1. ay Uyku İndeksi Ölçümleri

Uyku indeksi	Kontrol Grubu			
	n	Ort	SS	P*
Başlangıç	29	0,84	0,12	
12. Gün	29	0,87	0,09	0,007
1. Ay	29	0,86	0,13	0,076
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma. İstatistiksel hesaplamada T test kullanılmıştır. * :Başlangıca göre farkın p değeri				

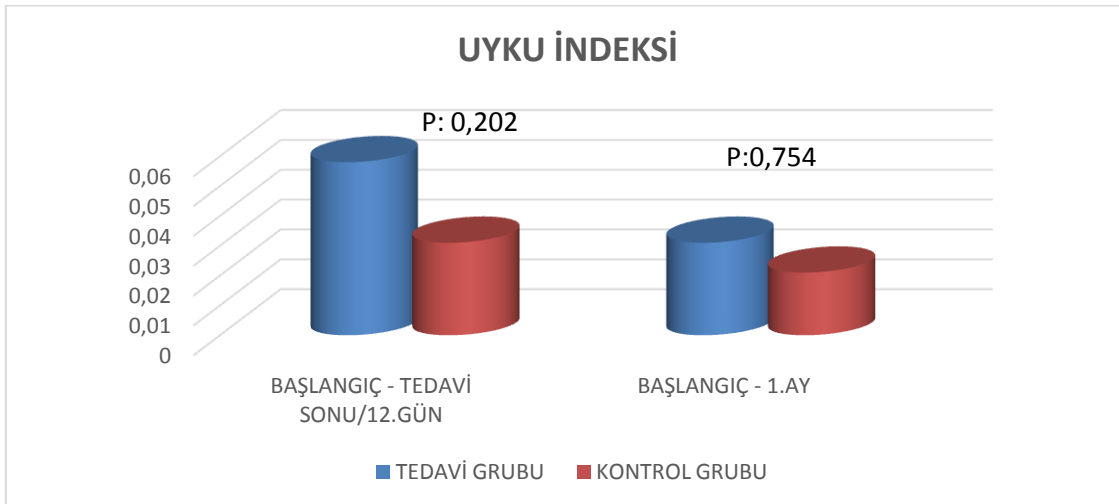
Tedavi ve kontrol grubu başlangıç uyku indeksleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun uyku indeksinin tedavi sonu/12. gün ve 1. ay değişimi **Grafik 4-20**'de verilmiştir.

Uyku indeksinin gruplar arası karşılaştırılmasında, gruplar arası anlamlı fark izlenmedi (**Grafik 4-21**).

Grafik 4-20: Uyku İndeksinin başlangıç, 12.gün ve 1. ay değişimi



Grafik 4-21: Uyku İndeksinin 12.gün ve 1.ayda gruplar arası karşılaştırılması



4.3.4. Uyku Latensi

Uyku latensinde tedavi grubunda 1 ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma izlendi (**Tablo 4-29**).

Kontrol grubunda başlangıca göre 12. günde ve 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (**Tablo 4-30**).

Tablo 4-29: Tedavi grubu başlangıç, tedavi sonu ve 1. ay Uyku Latensi ölçümleri

Uyku Latensi (dk)	Tedavi Grubu				
	n	Ort	25th	75th	P*
Başlangıç	28	37,8	17	66,4	
Tedavi sonu	28	38,1	19,4	50,7	0,052
1. Ay	28	24,9	11,3	49,2	0,144
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: Ortanca 25th:25.Persentil 75th:75.Persentil *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

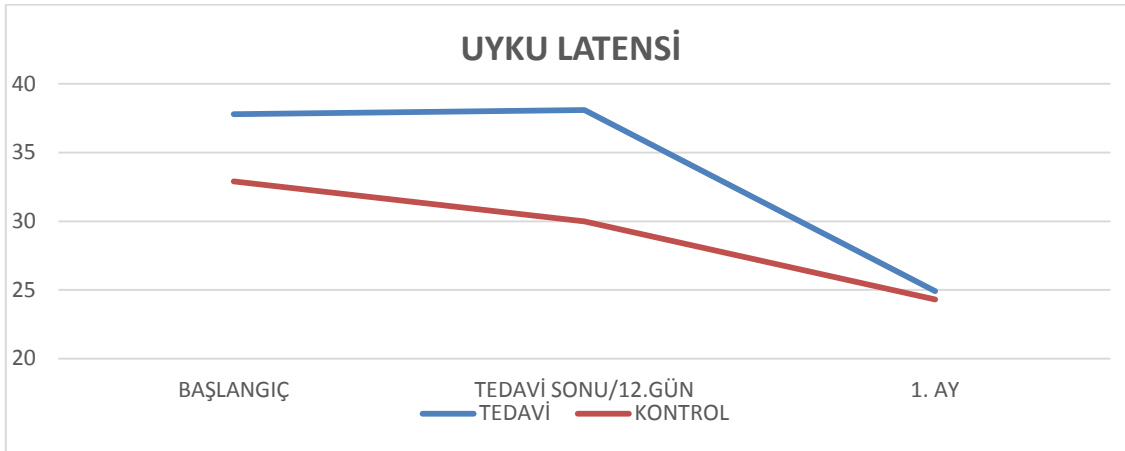
Tablo 4-30: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün ve 1. ay Uyku Latensi ölçümleri

Uyku Latensi (dk)	Kontrol Grubu				
	n	Ort	25th	75th	P*
Başlangıç	29	32,9	14,1	63,6	
12. Gün	29	30	17,9	45,9	0,025
1. Ay	29	24,3	13,9	40	0,004
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: Ortanca 25th:25.Persentil 75th:75.Persentil *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

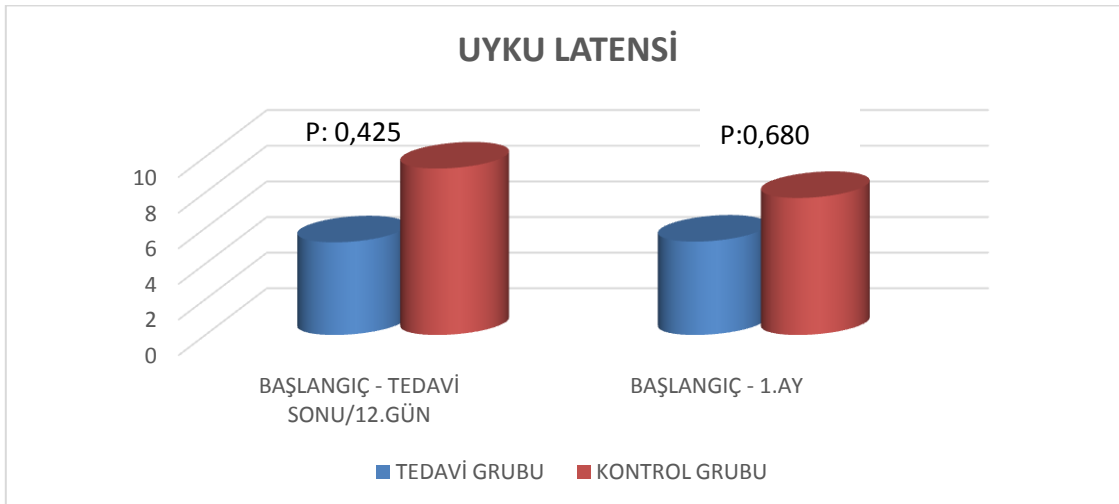
Tedavi ve kontrol grubu başlangıç uyku latensleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun uyku latensinin tedavi sonu/12. gün ve 1. ay değişimi **Grafik 4-22**'de verilmiştir.

Uyku latensinin gruplar arası karşılaştırılmasında, anlamlı farklılık saptanmadı (**Grafik 4-23**).

Grafik 4-22: Uyku Latensinin başlangıç, 12.gün ve 1. ay değişimi



Grafik 4-23: Uyku Latansı 12.gün ve 1.ay gruplar arası karşılaştırılması



4.3.5. Gece Uyanık Geçirilen Süre

Her iki grupta gece uyanık geçirilen süre tedavi sonu/12.gün ve 1. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı azalma izlendi(**Tablo 4-31, Tablo 4-32**).

Tablo4-31:Tedavi grubu başlangıç, tedavi sonu ve 1. ay Gece Uyanık Geçirilen Süre ölçümleri

Gece Uyanık Geçirilen Süre(dk)	Tedavi Grubu				
	n	Ort	25th	75th	P*
Başlangıç	28	32,9	5,9	68	
Tedavi sonu	28	14,5	2,9	35,9	0,004
1. Ay	28	12,9	0	65,9	0,333
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: Ortanca 25th:25.Persentil 75th:75.Persentil *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

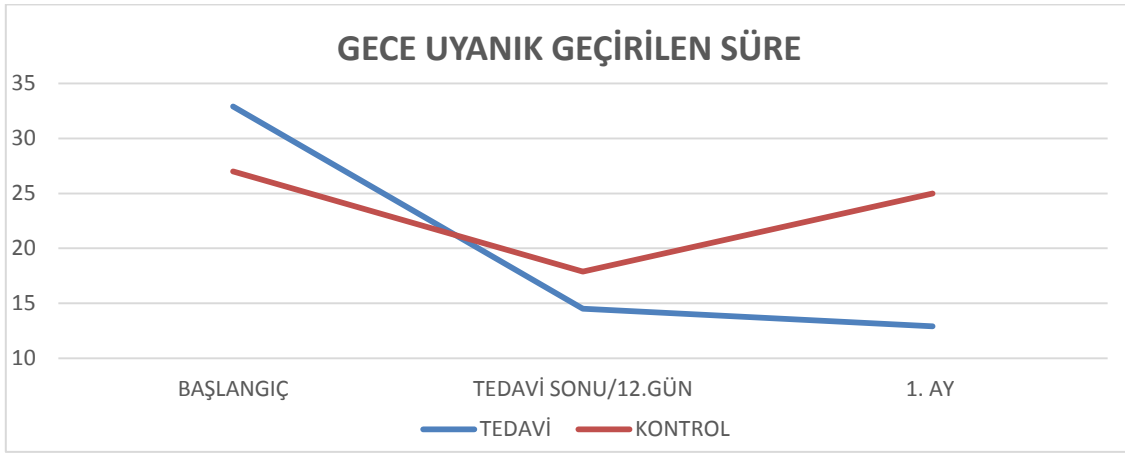
Tablo 4-32: Kontrol grubu başlangıç, 12.gün ve 1. ay Gece Uyanık Geçirilen Süre ölçümleri

Gece Uyanık Geçirdiği Süre (dk)	Kontrol Grubu				
	n	Ort	25th	75th	P*
Başlangıç	29	27	8	53,2	
12. Gün	29	17,9	2,1	47,5	0,017
1. Ay	29	25	5,9	42,5	0,209
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: Ortanca 25th:25.Persentil 75th:75.Persentil *:Başlangıca göre farkın p değeri İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

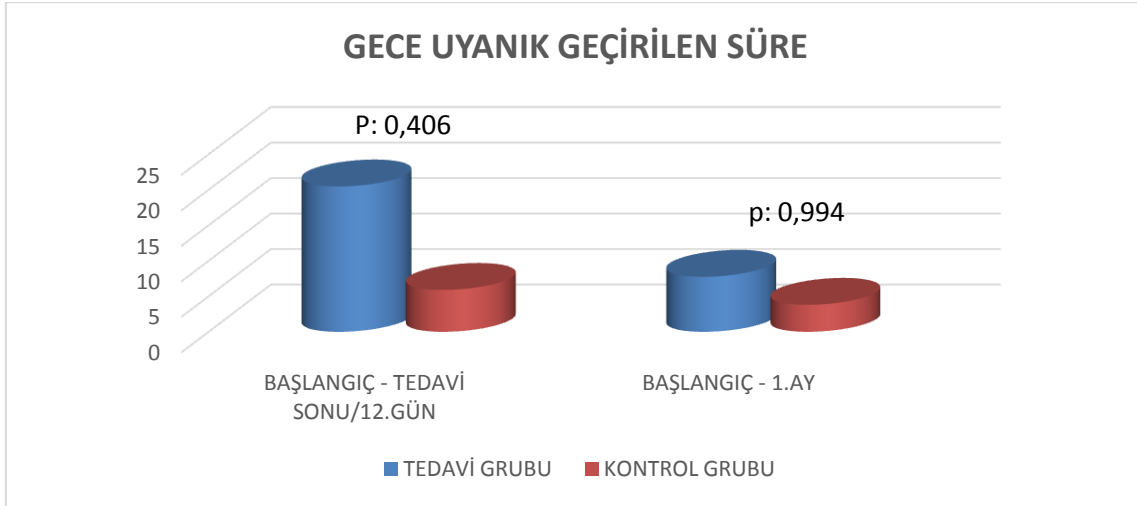
Tedavi ve kontrol grubunun başlangıçta gece uyanık geçirilen süreleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun gece uyanık geçirilen sürelerinin başlangıç, tedavi sonu/12. gün ve 1. aydaki değişimi **Grafik 4-24'**de verilmiştir.

Gece uyanık geçirilen sürelerin gruplar arası karşılaştırılmasında, başlangıç ile tedavi sonu/12. gün ve 1. ay arasındaki değişimde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmadı (Grafik 4-25).

Grafik 4-24: Gece Uyanık Geçirilen Sürenin başlangıç, 12.gün ve 1. ay değişimi



Grafik 4-25: Gece Uyanık Geçirilen Sürenin 12.gün ve 1.ay gruplar arası kıyası



4.3.6. Gece Uyanma Sayısı

Her iki grupta gece uyanma sayısında vizitler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı ($p>0,05$).

4.3.7. Gündüz Uyuma Süresi

Tedavi grubunda gündüz uyuma süresinde başlangıca göre tedavi sonu/12.gün ölçümlerinde artış izlendi ($p:0,003$). Kontrol grubunda anlamlı bir değişim saptanmadı.

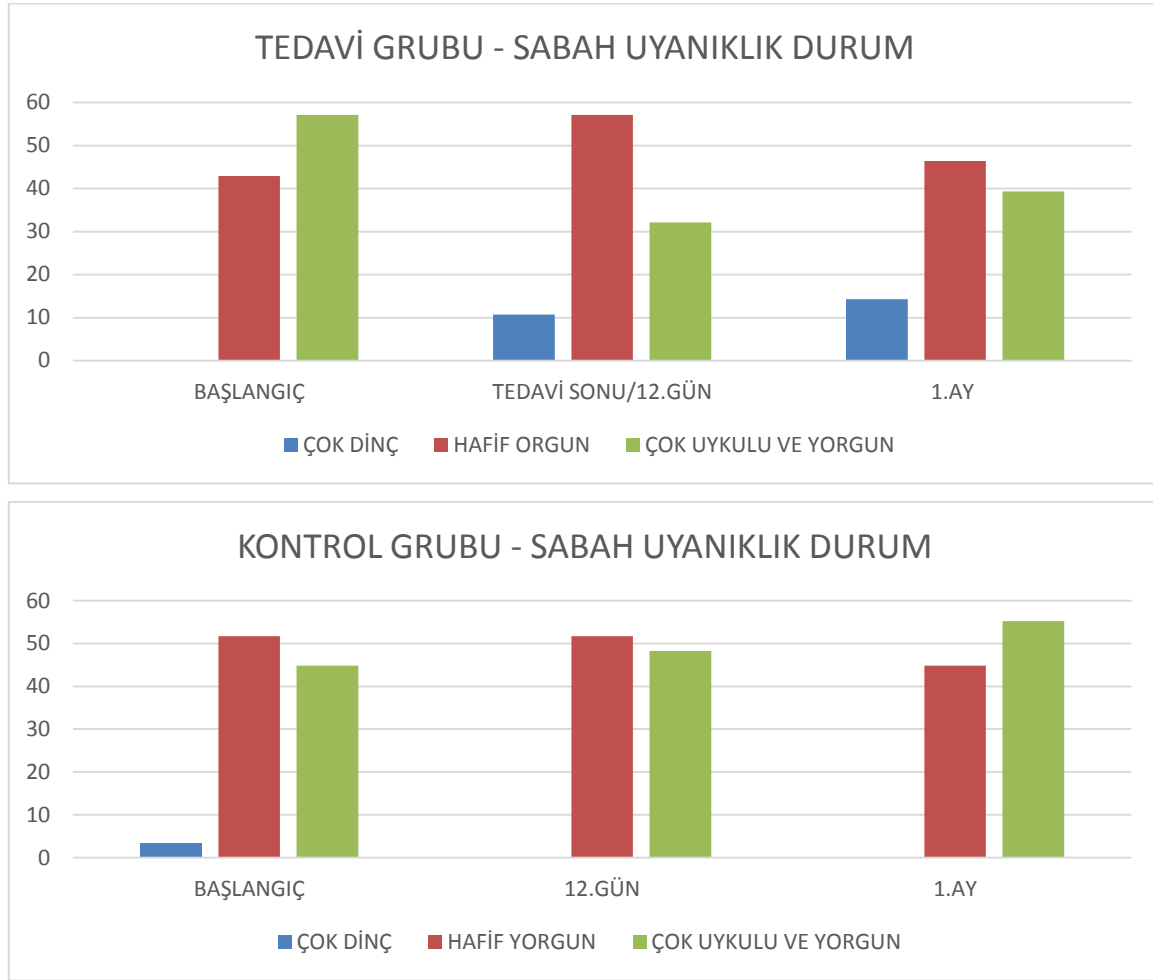
4.3.8. Sabah Uyanıklık Durumu

Tedavi grubu sabah uyanıklık durumunda ‘çok dinç’ ve ‘hafif yorgun’ kategorilerinde başlangıca göre 12.günde artış gözlenirken (toplam %42,9’dan %67,8’e), ‘çok uykulu ve yorgun’ kategorisinde istatistiksel anlamlı olmayan azalma saptandı (%57,1’den %32,1’e).

Tablo 4-33: Grupların Sabah Uyanıklık Durumlarının ölçümler arası kıyaslanması

Sabah Uyanıklık Durumu			Çok dinç	Hafif Yorgun	Çok Uykulu ve Yorgun	Toplam	P*
Başlangıç	Kontrol	n	1	15	13	29	0,443
		%	%3,4	%51,7	%44,8	100%	
	Tedavi	n	0	12	16	28	
		%	%0	%42,9	%57,1	100%	
Tedavi sonu/ 12.Gün	Kontrol	n	0	15	14	29	0,129
		%	%0	%51,7	%48,3	100%	
	Tedavi	n	3	16	9	28	
		%	%10,7	%57,1	%32,1	100%	
1.Ay	Kontrol	n	0	13	16	29	0,0869
		%	%0	%44,8	%55,2	100%	
	Tedavi	n	4	13	11	28	
		%	%14,3	%46,4	%39,3	100%	

* İstatistiksel hesaplamada Pearson Chi – square değeri alınmıştır

Grafik 4-26: Grupların Sabah Uyanıklık Durumunun ölçümler arası kıyaslanması

4.3.9. Tüketilen Ağrı Kesici ve Kafein Miktarı

Haftalık alınan ortalama ağrı kesici sayısı ve günlük alınan ortalama kafein miktarı açısından kıyaslandığında gruplar arasında başlangıç, 12. gün ve 1. Aydaki ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Uyku günlüğü parametrelerinin başlangıç, 12. Gün ve 1. ay değerlerinin gruplar arasında değişimi ve grup içi ve gruplar arası p değerleri **Tablo 4-34** ve **Tablo 4-35**'de verilmiştir.

Tablo 4-35: Grupların uyku günlüğü parametreleri açısından karşılaştırılması-2

Klinik Ölçekler		Tedavi Grubu					Kontrol Grubu					Gruplar Arası Fark
Parametre	t	N	Ort	25th	75th	P*	N	Ort	25th	75th	P*	P**
Uyku Latensi (dk)	1	28	37,8	17	66,4		29	33	14	63,6		
	2	28	38,1	19	50,7	0,05	29	30	17	45,9	0,02	0,425
	3	28	24,9	11	49,2	0,14	29	24	13	40	0,00	0,680
Gece Uyanık Geçirilen Süre (dk)	1	28	32,9	5,9	68		29	27	8	53,2		
	2	28	14,5	2,9	35,9	0,00	29	18	2	47,5	0,02	0,406
	3	28	12,9	0	65,9	0,33	29	25	6	42,5	0,21	0,994
Gece Uyanma Sayısı	1	28	0,9	0,2	2,5		29	2	1,1	2,4		
	2	28	1	0,3	2	0,54	29	2	0,9	2,4	0,32	
	3	28	0,7	0	2	0,59	29	1,6	0,6	2,8	0,74	
Gündüz Uyuma Süresi (dk)	1	28	0	0	0		29	0	0	17,1		
	2	28	5,4	0	30	0,00	29	0	0	9,6	0,73	
	3	28	0	0	0	0,40	29	0	0	9,3	0,06	

*Grup içinde ölçümler arasındaki farkın p değeri **Gruplar arasındaki değişim farkının p değeri
N: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort:Ortanca 25th:25.Percentil 75th:Percentil
İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır t:Ölçüm zamanı

4.4. Laboratuvar

Glukoz, İnsülin, ALT, AST, kreatinin (Cr), trigliserid, kolesterol, LDL ve CRP düzeyleri açısından gruplar arasında ve grup içi vizitleri arasında (başlangıç, 12. Gün, 1. Ay) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tedavi grubunda HDL düzeyinde tedavi öncesiyle (56 mg/dl) kıyaslandığında 12. Günde (52 mg/dl) ve 1. Ayda düşme (50 mg/dl) olduğu ve 1. Aydaki bu düşmenin istatistiksel olarak anlamlı bir düzeye ulaştığı saptandı ($p:0,01$). Kontrol grubunda ise anlamlı bir düşüş izlenmedi (başlangıçta 51 mg/dl, 12. Günde 52 mg/dl, $p: 0,312$).

Her iki grupta serbest T4 düzeyleri başlangıç değerleriyle kıyaslandığında 12. Günde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş gösterdiği saptandı (sırasıyla $p:0,003$, $p:0,033$). TSH düzeyinde ise sadece kontrol grubunun 12. Gün ölçümlerinde anlamlı olarak artış gösterdiği saptandı ($p:0,029$).

Tedavi grubunda ESH düzeyinde başlangıç ölçümüyle kıyaslandığında 12. Günde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş gösterdiği saptandı ($p:0,022$). Kontrol grubunda ise tedavi grubunun tersine artış gösterdiği ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi ($p:0,458$).

Laboratuvar parametrelerinin başlangıç, 12. Gün ve 1. Aydaki ölçüm değerlerinin gruplar arasında değişimi ve grup içi ve gruplar arası p değerleri **Tablo 4-36** ve **Tablo 4-37**'de verilmiştir.

Tablo 4-36: Grupların laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılması-1

Klinik Ölçekler		Tedavi Grubu				Kontrol Grubu			
Parametre	t	n	Ort	SS	P*	n	Ort	SS	P*
Glukoz	1	28	84,25	8,934		29	84,03	8,613	
	2	28	84,71	6,146	0,716	29	85,24	8,568	0,345
	3	27	87,56	87,56	0,119	-	-	-	-
ALT	1	28	17,36	4,12		29	17,17	4,08	
	2	28	17,00	4,24	0,719	29	17,36	4,18	0,245
	3	27	16,56	5,02	0,962	-	-	-	-
AST	1	28	15,46	8,43		29	15,41	5,44	
	2	28	14,93	6,38	0,540	29	17,04	8,02	0,877
	3	27	15,81	6,70	0,458	-	-	-	-
Kolesterol	1	28	203,39	30,76		29	192,10	27,63	
	2	28	198,75	32,12	0,144	29	192,34	29,49	0,939
	3	27	201,93	33,96	0,625	-	-	-	-
LDL	1	28	126,96	26,43		29	116,07	27,91	
	2	28	127,50	29,69	0,845	29	115,97	28,86	0,965
	3	27	130,41	29,80	0,540	-	-	-	-
HDL	1	28	56,25	15,68		29	59,24	14,13	
	2	28	52,43	12,59	0,052	29	58,17	13,04	0,312
	3	27	49,59	11,10	0,010	-	-	-	-
FT4	1	28	14,81	1,68		29	15,15	1,53	
	2	28	14,16	1,60	0,003	29	14,77	1,61	0,033
	3	27	14,33	1,57	0,055	-	-	-	-

*Grup içinde ölçümler arasındaki farkın p değeri t:ölçüm zamanı

n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

İstatistiksel hesaplamada T test kullanılmıştır

Tablo 4-37: Grupların laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılması-2

Laboratuvar		Tedavi Grubu					Kontrol Grubu					Gruplar Arası Fark
Parametre	t	n	Ort	25th	75th	P*	n	Ort	25th	75th	P*	P**
Leptin	1	28	9,29	5,31	13,19		29	9,33	6,92	11,57		
	2	27	10,10	7,52	13,10	0,249	29	9,28	7,02	12,95	0,052	0,436
	3	27	10,27	5,68	14,38	0,019	-	-	-	-	-	
Ghrelin	1	28	515,0	183	746,8		29	486	202	1040		
	2	28	304,9	179	884,9	0,785	29	276	209	498,7	0,033	0,307
	3	27	541,8	316	903,2	0,486	-	-	-	-	-	
İnsülin	1	27	10,5	9,6	13,8		29	8,6	6,65	12		
	2	28	11,4	7,33	14,5	0,478	29	9,3	6,85	11,2	0,204	
	3	27	12,4	7,2	15,2	0,970	-	-	-	-	-	
Trigliserid	1	28	89,5	70,2	113,5		29	84	61	112		
	2	28	83,5	66,5	133,5	0,750	29	91	69,5	116	0,400	
	3	27	106	64	175	0,233	-	-	-	-	-	
ESH	1	27	15	11	30		29	13	9	26,5		
	2	28	14	11	23,75	0,022	29	14	9	21	0,458	
	3	27	14	11	21	0,100	-	-	-	-	-	
CRP	1	28	1,63	0,89	6,04		29	1,55	0,54	4,08		
	2	28	1,86	0,74	3,76	0,425	28	2,12	0,35	4,09	0,716	
	3	27	2,20	0,86	5,89	0,694	-	-	-	-	-	
TSH	1	28	2,02	1,05	3,01		29	1,3	1,0	2,41		
	2	28	2,01	1,01	2,62	0,186	29	2,03	1,25	2,62	0,029	
	3	27	2,04	1,22	3,58	0,400	-	-	-	-	-	

*Grup içinde ölçümler arasındaki farkın p değeri **Gruplar arasındaki değişim farkının p değeri
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort:Ortanca 25th:25.Persentil 75th:75.Persentil
İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır t:ölçüm zamanı

4.4.1. Leptin

Tedavi grubunda leptin düzeyinde başlangıç değerleriyle kıyaslandığında 12. Gün ve 1. Ay ölçümlerinde artış olduğu ve 1. Aydaki artışın istatistiksel olarak anlamlı bir düzeye ulaştığı saptandı (p:0,019). Kontrol grubunda ise 12. günde başlangıca göre artış olmakla birlikte bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Her iki grubun başlangıç, 12. Gün ve 1. Ayda leptin düzeyi ölçümleri **Tablo 4-38** ve **Tablo 4-39**'da gösterilmiştir.

Tablo 4-38: Tedavi grubu başlangıç, tedavi sonu ve 1. ay Leptin düzeyleri

Leptin (ng/mL)	Tedavi Grubu				
	n	Ort	25th	75th	P*
Başlangıç	28	9,29	5,31	13,19	
Tedavi sonu	27	10,10	7,52	13,10	0,249
1. Ay	27	10,27	5,68	14,38	0,019
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:Başlangıca göre farkın p değeri Ort:Ortanca 25th:25.Persentil 75th:75.Persentil İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

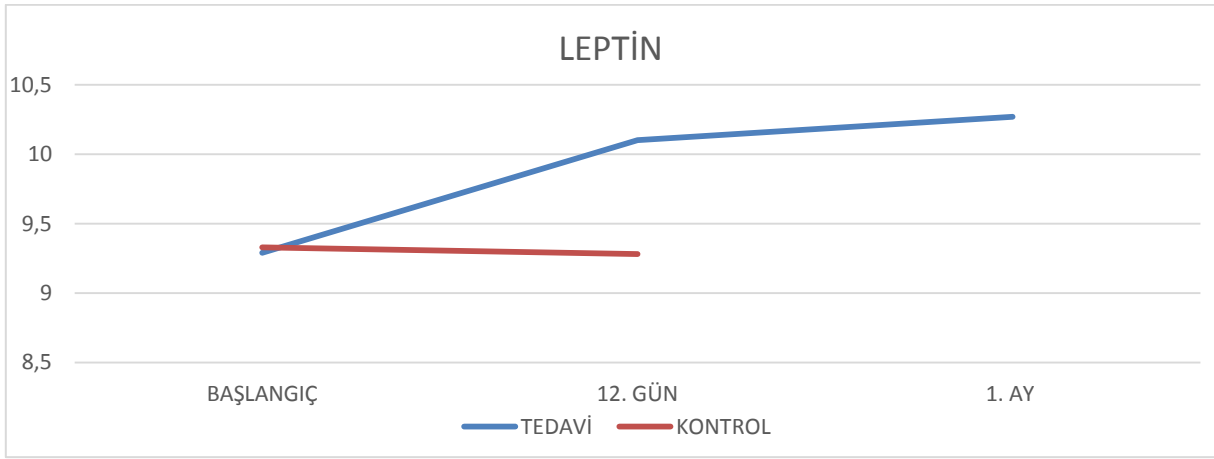
Tablo 4-39: Kontrol grubu başlangıç ve 12.gün Leptin düzeyleri

Leptin (ng/mL)	Kontrol Grubu				
	N	Ort	Min	Max	P*
Başlangıç	29	9,33	6,92	11,57	
12. Gün	29	9,28	7,02	12,95	0,052
N: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, *:Başlangıca göre farkın p değeri Ort:Ortanca 25th:25.Persentil 75th:75.Persentil İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.					

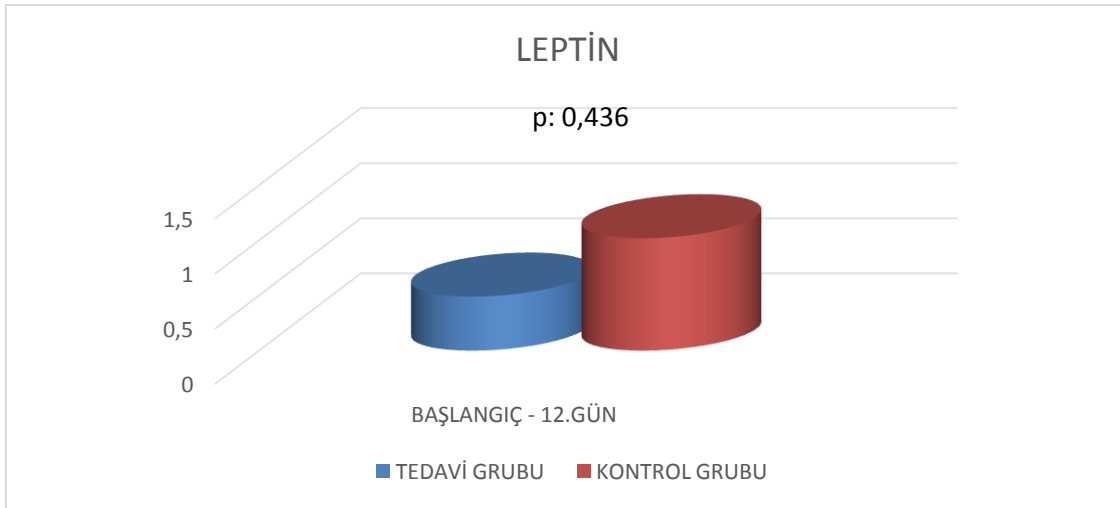
Tedavi ve kontrol grubunun başlangıç leptin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun leptin düzeylerinin başlangıç, tedavi sonu/12. gün ve 1.ay değişimi **Grafik 4-28'**de verilmiştir.

Leptinin gruplar arası karşılaştırılmasında, başlangıç ile tedavi sonu/12. gün değişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Grafik 4-29**).

Grafik 4-27: Leptin düzeylerinin başlangıç, 12. gün ve 1. ay değişimi



Grafik 4-28:Leptin düzeylerindeki değişimin gruplar arası kıyaslanması



4.4.2. Ghrelin

Tedavi grubunun ghrelin düzeyinde başlangıç değerleriyle kıyaslandığında 12. Gün ve 1. Ay ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Ancak kontrol grubunda başlangıç ve 12. Gün ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu satandı ($p:0,033$).

Her iki grubun başlangıç, 12. Gün ve 1. Ay Ghrelin düzeyi ölçümleri **Tablo 4-41** ve **Tablo 4-42**'te gösterilmiştir.

Tablo 4-41: Tedavi grubu başlangıç, tedavi sonu ve 1. ay Ghrelin düzeyleri

Ghrelin (ng/mL)	Tedavi Grubu				
	n	Ort	25th	75th	P*
Başlangıç	28	515,0	183,2	746,8	
12. Gün	28	304,9	178,8	884,9	0,785
1. Ay	27	541,8	316,3	903,2	0,486
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort:Ortanca 25th:25.Persentil 75th:75.Persentil İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır. *:Başlangıca göre farkın p değeri					

Tablo 4-42: Kontrol grubu başlangıç ve 12.gün Ghrelin düzeyleri

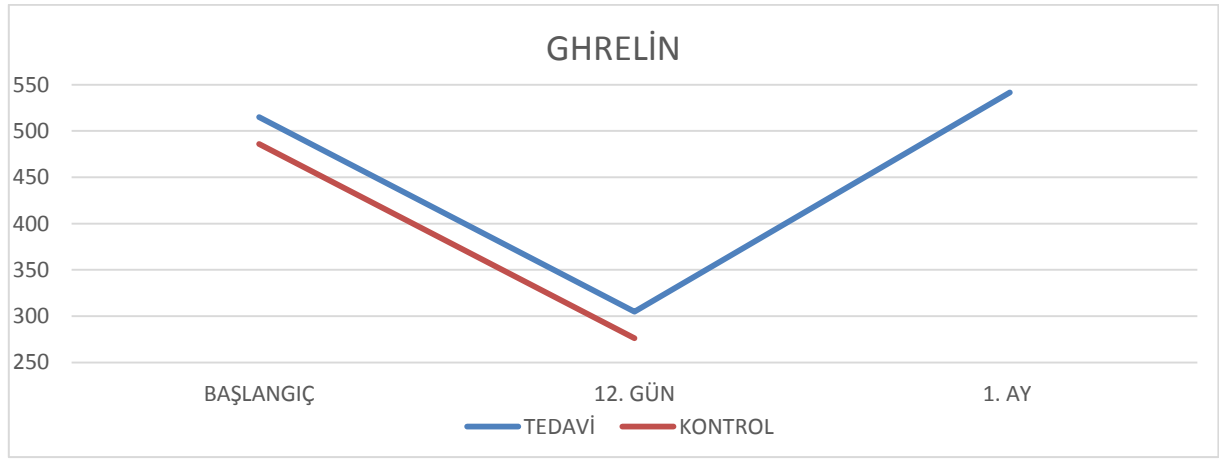
Ghrelin (ng/mL)	Kontrol Grubu				
	N	Ort	Min	Max	P*
Başlangıç	29	485,9	202,4	1040	
12. Gün	29	276,2	209,7	498,7	0,033
N: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort:Ortanca 25th:25.Persentil 75th:75.Persentil İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır. *:Başlangıca göre farkın p değeri					

Ghrelin ile diğer laboratuvar parametreleri, klinik ölçekler ve uyku günlüğü parametreleri arasında bağıntı analizi açısından yapılan değerlendirmede, ghrelin ile bağıntı gösteren parametre saptanmamıştır.

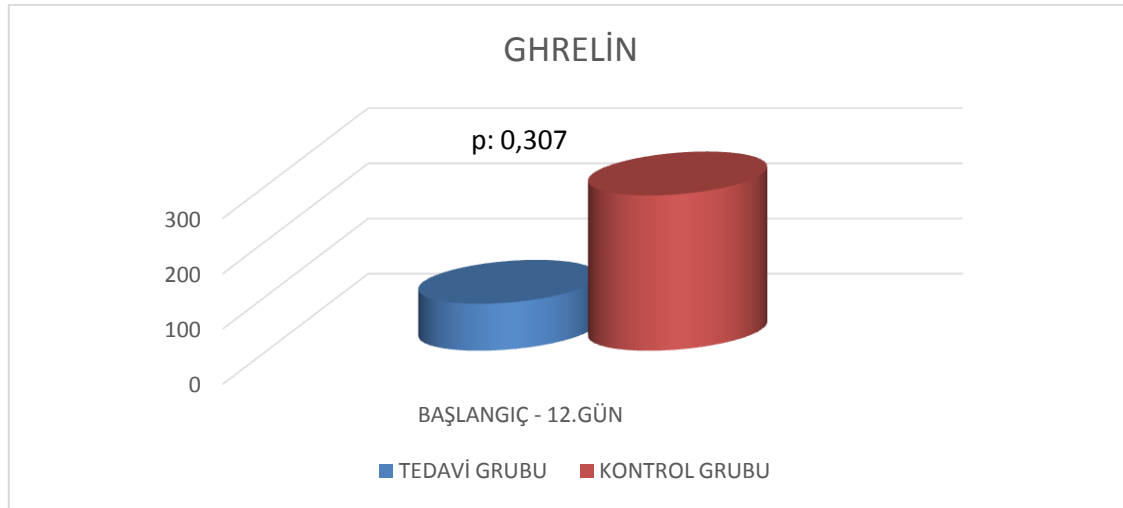
Tedavi ve kontrol grubunun başlangıç ghrelin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun ghrelin düzeylerinin başlangıç, tedavi sonu/12. gün ve 1. aydaki değişimi **Grafik 4-31**'de verilmiştir.

Ghrelinin başlangıç ölçümlerine göre farklarının gruplar arası karşılaştırılmasında, başlangıç ile tedavi sonu/12. gün değişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Grafik 4-32**)

Grafik 4-29: Ghrelin düzeylerinin başlangıç, 12. gün ve 1. ay değişimi



Grafik 4-30: Ghrelin düzeylerindeki değişimin gruplar arası karşılaştırılması



5. TARTIŞMA

Randomize kontrollü tek kör düzenlenen bu çalışmaya ACR 2010 fibromiyalji tanı kriterlerini karşılayan 35 tedavi, 35 kontrol grubu olmak üzere 70 kadın hasta dahil edildi. Tedavi grubuna uygulanan balneolojik tedavinin, klinik semptomlar ve uyku üzerine etkisi ve bu etkinin leptin ve ghrelin düzeyleriyle ilişkisi irdelendi ve kontrol grubuyla kıyaslamaları yapıldı. Bu amaçla, başlangıç, 12. gün ve 1. ayda hastalardan klinik ölçekler ve uyku günlüklerini doldurmaları istendi ve kan analizi için örnekler alındı. Klinik değerlendirmeler, her vizitte ve çalışmaya kör bir hekim tarafından yapıldı.

Klinik Ölçeklerin Değerlendirilmesi

FMS tedavisinde balneoterapinin klinik belirtiler üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Metodolojik olarak güçlü çalışma sayılarının artmasıyla da bu çalışmaların değerlendirildiği daha fazla sistematik derleme ve metaanalizler yayınlanmıştır.

FMS'de kullanılan tedavi yöntemlerinin FMS'nin 6 temel semptomu olan ağrı, uyku bozukluğu, yorgunluk, affektif belirtiler (depresyon/anksiyete), fonksiyonel durum ve bilişsel bozukluk üzerine etkisini inceleyen bir meta-analizde, balneoterapinin ağrı, affektif belirtiler üzerinde güçlü; fonksiyonel durum üzerinde ise orta düzeyde iyileştirici etkisi olduğu söylenmektedir (6). Başka bir meta-analizde balneoterapinin ağrı ve hassas nokta sayısını güçlü; FIQ skorlarını ise orta düzeyde azalttığı gösterilmiştir (9). Sistematik derlemelerde balneoterapinin FMS'de etkinliği uzun süre (4-6 ay) devam eden, yan etkisi az ve maliyet etkin bir tedavi yöntemi olduğu vurgulanmaktadır (121, 122, 161, 162). Balneoterapinin FMS'nin diğer belirtileri üzerindeki iyileştirici etkilerinin anlamlı olması için daha büyük örneklemelerle yapılacak metodolojisi güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır (163, 164).

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde tedavi grubunda ağrı değerlendirmesi (VAS), hasta global değerlendirmesi (VAS), doktor global değerlendirmesi (VAS), fibromiyalji etki anketi (FIQ), Beck depresyon ölçeği (BDI) ve hassas nokta sayısında (HNS) başlangıca göre istatistiksel anlamlı iyileşme izlendi.

Ağrı değerlendirmesi (VAS), HAQ, HNS ve FIQ'te tedavi grubu lehine anlamlı üstünlük saptandı. Bu sonuçlar meta-analiz ve sistematik derlemelerle uyumluluk gösteriyordu.

Ağrı Değerlendirmesi

FMS tedavisinde kullanılan nonfarmakolojik tedavi yöntemleri arasında ağrıyı en çok azaltan yöntemlerden ilkinin TMS, ikincisinin ise balneoterapi olduğu gösterilmiştir (6).

Çalışmamızda tedavi grubunda ağrı değerlendirme (VAS)'da, başlangıca göre 12. gün ve 1. ayda istatistiksel anlamlı azalma izlendi. Kontrol grubunda anlamlı bir değişim gözlenmedi. Gruplar kıyaslandığında 1. ay vizitte tedavi grubu lehine üstünlük saptandı. Bu bulgular meta-analiz verilerini desteklemektedir.

FMS'li hastalarda kliniğimizde aynı tedavi modaliteleri kullanılarak yapılan başka bir randomize kontrollü tek kör çalışmada da benzer şekilde ağrı değerlendirmelerinde istatistiksel anlamlı iyileşme saptanmıştır (165). Yine kliniğimizde tedavi ünitesinde FMS hastaları ile yapılan randomize kontrollü tek kör başka bir çalışmada tedavi sonunda gözlenen ağrıdaki anlamlı azalmanın 1. aya kadar devam ettiği izlenmiştir. Sadece hasta eğitimi ve egzersiz verilen hastaların oluşturduğu kontrol grubu ile kıyaslandığında, ek olarak balneolojik tedavi alan grubun ağrı değerlendirme yönünden üstün olduğu izlenmiştir (166).

Çalışmamızda her iki çalışmadan farklı olarak termomineral su ile doyurulmuş mineral kil niteliğindeki çamur yerine organik içeriği de bulunan doğal Dalyan bölgesinden elde edilen çamur kullanıldı. Çalışmamız, bu çamurla FMS'de yapılan ilk çalışmadır. Şu ana kadar bu iki çamurun etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışma yapılmamıştır. Ancak aynı dizaynla yapılan bu iki çalışma sonuçları ile olan benzerlikler, etkinliklerin birbirine yakın olduğunu düşündürmektedir.

Hasta ve Doktor Global Değerlendirmesi (VAS)

Tedavi grubunda hasta global değerlendirmesinde tedavi sonu ve 1. ayda; doktor global değerlendirmesinde 1. ayda istatistiksel anlamlı düzelme izlendi. Grupların kıyaslanmasında fark saptanmadı. Bu bulgular FMS'de balneoterapi araştırmalarının çoğunun sonuçlarıyla paralellik göstermektedir (166, 167). Bu ölçeklerdeki düzeltilmeler balneoterapinin FMS hastalarında genel iyilik hali sağladığını göstermektedir.

HAQ Ölçeği

Günlük yaşam aktivitesini değerlendirmek için kullanılan HAQ skorlarının, tedavi grubunda 1. ayda başlangıca göre istatistiksel anlamlı azaldığı izlendi. Grupların kıyaslanmasında tedavi grubu kontrol grubuna üstün bulundu.

İlaç tedavisine yetersiz yanıt veren FMS hastalarında balneoterapinin etkinliğini araştıran çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada da, çalışmamızda olduğu gibi HAQ skorunda anlamlı azalmanın tedaviden sonra 16 hafta devam ettiği saptanmıştır. Çalışmamızdan farklı olarak kaplıca ortamında çamur banyosunun ardından termomineral su banyosu uygulanmıştır (168).

FIQ Ölçeği

Fonksiyonel durumu değerlendiren FIQ ölçeği FMS'de balneoterapi çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. FMS hastalarında balneoterapinin fonksiyonel durumda düzelme ve yaşam kalitesinde artış yaptığı çalışmalar ve meta-analizlerde vurgulanmaktadır (9).

Çalışmamızda tedavi grubunda toplam FIQ skorlarında gözlenen istatistiksel olarak anlamlı azalmanın 1.aya kadar devam ettiği izlendi. Grupların kıyaslanmasında tedavi grubu lehine anlamlı azalma izlendi.

FMS hastalarında balneoterapi ile FIQ skorlarının azaldığı ve bu etkinin 9 ay devam ettiği kaplıca ortamında yapılmış randomize kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir (169). Sonuçları çalışmamızla oldukça benzerlik gösteren bu çalışmada, termal havuz banyosuna ilave olarak basıçlı termal duş ve masaj uygulaması yapılmış; çamur kullanılmamıştır. Başka bir çalışmada yine balneoterapi ve çamur banyosunun FIQ skorlarında azalmaya neden olduğu, bu etkinin çamur banyosunda daha uzun sürdüğü gösterilmiştir (170). FMS'de balneoterapinin fonksiyonel durum üzerindeki olumlu etkisini gösteren bu sonuçlar saptadığımız FIQ sonuçları ile uyumludur.

HNS Değerlendirmesi

Hassas nokta sayımı, FMS ile ilgilenenler arasında tartışmalara neden olmaktadır. Mutlaka olması gerektiğini savunanlar olduğu gibi, rutin pratikte uygulanma zorluğu ve yanlış uygulanması nedeniyle yapılmaması gerektiğini savunanlar da vardır (171, 172). Bu tartışmalara karşın HNS, balneoterapi çalışmalarının hemen hepsinde kullanılan bir parametredir. Meta-analizlerin çoğunda hassas nokta sayısı da irdelenmekte ve balneoterapinin hassas nokta sayısını azaltıcı etkisinin güçlü olduğu bildirilmektedir (9). Çalışmamızda daha objektif bir değerlendirme için hassas nokta sayımı dolorimetri ile yapıldı.

Çalışmamızda tedavi grubunun hassas nokta sayısının tedavi sonu ve 1. ayda başlangıca göre istatistiksel anlamlı azalma gösterdiği ve tüm ölçümlerde kontrol grubuna üstün olduğu izlendi. Bu sonuçlar çalışma ve meta-analiz sonuçlarına benzer nitelikteydi.

FMS tedavisinde balneoterapinin etkinliğini araştıran kaplıca ortamında yapılan tek kör randomize kontrollü bir çalışmada 2 hafta boyunca toplam 24 seans termomineral su ile banyo alan grupta HNS'da tedaviden sonra 3. aya kadar devam eden istatistiksel anlamlı düzelme izlenmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde HNS değerlendirmesi, çalışmaya kör bir hekim tarafından dolorimetre kullanılarak yapılmıştır (167). Farklı olarak termomineral su kullanılan, tedavi seansları daha fazla olan ve çamur tedavisi uygulanmayan bu çalışmanın sonuçları, çalışmamızla oldukça benzerlik göstermektedir.

BDI Ölçeği

Sıklıkla FMS'ye eşlik eden depresyonun hastaların ağrı algılamasında ve fiziksel semptomların şiddetinde artış yaptığı gösterilmiştir (173). Fibromiyalji hastalarında anksiyete, depresyon ve diğer psikiyatrik bozuklukların sık görülmesi henüz keşfedilmemiş ortak bir patofizyolojik yolağa sahip olmalarından kaynaklanıyor olabilir (174).

Literatürde FMS hastalarının %38,75'inde hafif, %25'inde orta ve %25'inde ise ağır depresyon tespit edilmiş ve yaygın ağrı (VAS) ile BDI arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (175). Bu nedenle FMS hastalarının yaygın ağrı ve hassas nokta gibi sadece fiziksel semptomlar yönünden değil aynı zamanda anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların varlığı açısından da değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda hastalardaki depresif semptomların düzeyini ve tedaviyle değişimini incelemek için BDI kullanıldı. Her iki grubun BDI ortalama puanı başlangıçta ölçeğin yönergesinde belirtilen kesme puanı olan 17 civarındaydı. 12. gün ve 1. ay takiplerinde tedavi grubunda başlangıca göre istatistiksel anlamlı düzelme izlendi. Kontrol grubunda takip puanlarında başlangıca göre değişiklik yoktu. Grupların kıyaslamasında birbirine üstünlük görülmedi.

Çalışmamıza benzer şekilde FMS hastalarına ayaktan balneolojik tedavi uygulanan bir çalışmada BDI puanlarında anlamlı azalma olduğu ancak diğer klinik ölçeklerdeki düzelmeler kadar uzun süre devam etmediği gözlenmiştir (176). Kaplıca ortamında yapılan bir çalışmada ise balneoterapi alan grupta BDI puanlarındaki düşmedeki anlamlılığın 9 aya kadar devam

ettiği bildirilmiştir (169). Anlamlılığın uzun sürmesi, ortam değişikliğinin hastalar üzerindeki olumlu psikolojik etkilerine bağlı olabilir. Çalışmamızdaki BDI değişimi bu çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte, uzun dönem takibimiz olmadığından etki süresi hakkında yorum yapmak mümkün değildir.

Uyku Değerlendirmesi

'Sıklıkla' uyku bozukluğu şikayeti olan kadınlarda 10 yıl içinde FMS gelişme riskinin 3 kat fazla olduğu, bu riskin 45 yaş üstü kadınlarda daha fazla olduğu ileri sürülmektedir (4). Ancak uykuyla ağrı arasındaki etkileşimin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır.

Çalışmamızda uykusuzluk şiddeti indeksi puanları 'klinik düzeyde uykusuzluk' tanısı için önerilen 10 kesme puanına göre kategorize edildiğinde başlangıç değerlendirmelerinde tedavi grubunun %85,7'sinde, kontrol grubunun %72,4'ünde klinik düzeyde uykusuzluk saptandı. Bu oranlar daha önce yapılan çalışmalarla benzerlik göstermekteydi (89,94). FMS'de en sık görülen uyku sorunları olan uykuya dalmakta güçlük, uykuyu sürdürmekte güçlük ve erken uyanma şikâyetlerinin sorgulandığı, 2196 FMS hastasının internet yoluyla yanıtladığı bir ankette hastaların %25,7'si bir tane , %63,05'i ikiden fazla şikâyeti olduğunu bildirmiştir (89).

Daha önce FMS hastalarında uyku bozukluklarını inceleyen pek çok çalışmada uyku değerlendirmesi için Pittsburg uyku kalitesi ölçeği, 0-100 mm VAS ile uyku değerlendirmesi, Epworth uykululuk ölçeği, modifiye uyku sonrası envanteri ve uyku günlüğü gibi ölçekler kullanılmıştır (13, 96, 177-180). Çalışmamız FMS hastalarında uyku değerlendirmesinde uykusuzluk şiddeti indeksinin kullanıldığı ilk çalışmadır.

Literatürü incelediğimizde FMS'de balneoterapinin uyku üzerine etkisini inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır (6). Bu çalışmalarda uyku değerlendirmesi daha çok 0-100 mm VAS ile veya FIQ alt grubunda uyku ile ilgili sorularla yapılmış, uykuya özel bir ölçek kullanılmamıştır. Çalışmalarda balneoterapinin uyku üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir, ancak çalışma sayısı az olduğundan ve mevcut çalışmalar da küçük örneklemlemlerle yapıldığından bu etkiler meta-analizlerde anlamlılık göstermemiştir (6, 9). Sistemik bir derlemede sıcak su banyosuyla vücut sıcaklığı yükseltilmesinin sağlıklı kişilerde uyku üzerinde olumlu etkileri olduğu söylenmektedir (181).

Çalışmamızda tedavi grubunda uykusuzluk şiddeti indeksi toplam skorunda tedavi sonunda istatistiksel anlamlı düzelme olduğu ve bu düzelmenin 1. ayda devam ettiği gözlemlendi.

Gruplar arası karşılaştırmada tedavi grubu lehine anlamlı üstünlük izlendi. Tedavi grubunda 'klinik düzeyde uykusuzluk' oranı tedavi sonrasında 46,4%'e, 1. ayda ise 53,6%'ya geriledi. Bu azalma istatistiksel düzeyde anlamlıydı.

Hastalarda uyku bozukluğunu niteliksel olarak daha iyi değerlendirebilmek için yakın zamanda 'FMS'de uyku günlüğü' ölçeği geliştirilmiştir. Uyku günlüğü ölçekleri değerlendirildiğinde, tedavi grubunun tedavi sonundaki uyku indekslerinde istatistiksel anlamlı artış izlendi. Tedavi grubunda tedavi sonunda başlangıca göre görülen toplam uyku süresindeki artış ve gece uyanık geçirilen süredeki azalma istatistiksel düzeyde anlamlıydı. Gece uyanma sayılarında ve uyku latenslerinde 1.ayda anlamlı olmayan azalma vardı.

Kaplıca ortamında yapılan çalışmalarda balneoterapinin FMS hastalarında uyku bozuklukları üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (169, 182). Bu çalışmalarda çalışmamızdan farklı olarak uyku değerlendirmesi VAS ile yapılmıştır.

FMS'li kadın hastalara 3 haftalık $36\pm 1^{\circ}\text{C}$ suda 15 seans, 30 dk sıcak su banyosu verilen bir çalışmada, vücut sıcaklığındaki artış ile uyku paternlerindeki değişim polisomnografi kullanarak incelenmiş; uyku indeksinde anlamlı artış saptanmıştır. Uykuya dalma süresinde ve gece uyanma sayısında istatistiksel anlamlı azalma gözlenirken toplam uyku süresinde anlamlı değişim izlenmemiştir (10).

Çalışmamızda farklı olarak toplam uyku sürelerinde anlamlı artış izlendi. Uykuya dalma süresinde 1. ay kontrolde azalma izlense de anlamlı düzeyde değildi. Her iki çalışmadaki ortak sonuç, uyku indekslerinde anlamlı artış, dolayısıyla uyku kalitesinde düzelme idi.

FMS hastalarında uykuya dalma, devam ettirme, huzursuz bacak, derin olmayan uyku, sabah yorgun uyanma ve güne başlamada zorluk çekme gibi kötü uyku kalitesi ile ilgili bulgular mevcuttur. Hastalar en çok dinlendirici olmayan uykudan şikayet ederler (96). FMS hastaları 6-8 saat arası uyumalarına rağmen sabahları ağrılı, yorgun ve tutuk kalktıklarından şikayet etmektedirler. O yüzden FMS'de uyku süresinden çok uykunun kalitesi önemlidir. Uyku kalitesinin düzeltilmesiyle ağrıda azalma, fonksiyonellik ve duygudurumda düzelme gözlenmiştir (94, 96). Çalışmamızda balneolojik tedavinin FMS hastalarında uyku kalitesinde anlamlı düzelme yaptığı saptandı. Balneoterapinin bu etkisini literatür bulguları da desteklemektedir (10).

FMS'de kronik yaygın ağrı, yorgunluk ve tutukluğun dinlendirici olmayan uykuya bağlı olduğu düşünülmektedir. Ağrı ve uyku bozukluğu sıklıkla birlikte görülür . Sağlıklı kişilerde uyku bozukluğunun ağrı eşiğini düşürdüğünü gösteren çalışmalar vardır (183). Bir gecelik uykusuzluk hiperaljeziye neden olur (187). Ağrı ve uyku arasındaki karmaşık ilişki üzerine yapılmış deneysel ve klinik çalışmalar, ağrının uykuyu bozduğunu, bununla birlikte uyku bozukluğunun ağrıya duyarlılığı arttırdığını göstermiştir. Şiddetli ağrılı bir günü düşük uyku kaliteli bir gece izler ve kötü uyku da ağrı eşiğini düşürür. Böylece bir kısır döngü halinde süreç devam eder .Uykusuzluk, ileride kronik ağrı bozuklukları gelişmesi riskini belirgin olarak artırır ancak ağrının uyku üzerinde böyle güçlü bir etkisi yoktur (94, 96). Kronik ağrı bozukluklarına %88 oranında uyku bozukluğu eşlik ederken uykusuzluk çeken hastaların yaklaşık %50'sinde kronik ağrı vardır (5).

İspanya'da devletin yaşlılar için düzenlediği, balneoterapinin farklı yöntemlerinin kullanıldığı sosyal hidroterapi programına katılan sağlıklı 65 yaş üstü kişilerde uygulama sonrası ağrı, depresyon ve uykuda düzelme gözlenmiştir (184).

Çalışmamızda uykusuzluk şiddeti indeksi (ISI) ile klinik ölçekler, bağıntı analizi ile değerlendirildiğinde, ISI 'nın ağrı değerlendirmesi, hasta ve doktor global değerlendirmeleri, HAQ ve FIQ ile zayıf-orta düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. Sonuçlar literatürde bildirildiği gibi uyku ile ağrı arasındaki bağıntıyı desteklemektedir. Uyku parametrelerindeki düzelme, ağrı ve fonksiyonel durumdaki iyileşmelerle paralellik göstermektedir.

FMS'de farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi yöntemleri ile uykunun düzeltilmesinin hastaların ağrısını azalttığı gösterilmiştir (185). FMS'lilerde hasta eğitimi ve uyku hijyeninin sağlanması için bazı talimatlar verilmesinin uykuda anlamlı düzelme, ağrı ve FIQ skorlarında azalma sağladığı; bu hastaların gece uyandıktan sonra tekrar uykuya dalma sürelerinde anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir (186).

Çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde uykudaki düzelmenin ağrı ve FIQ skorlarındaki düzelme ile pozitif korelasyon gösterdiği izlendi. Balneoterapi alan grupta gece uyanma sayısında başlangıca göre anlamlı olmayan azalma, gece uyanık geçirilen sürede istatistiksel anlamlı düzeyde azalma izlendi.

Tedavi grubu sabah uyanıklık durumunda, ‘çok dinç’ ve ‘hafif yorgun’ uyandığını ifade eden hastaların sayısında 12.günde başlangıca göre artış gözlenirken, ‘çok uykulu ve yorgun’ uyanan hastaların sayısında istatistiksel anlamlı olmayan azalma saptandı.

FMS hastalarında sabah yorgunluğu ana semptomlardan birisidir (160, 187). Literatürde balneoterapinin sabah yorgunluğuna etkisini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak çalışmamızda balneoterapi alan grupta ‘çok uykulu ve yorgun’ uyananların sayısındaki istatistiksel anlamlı olmayan azalma balneoterapinin sabah yorgunluğunun azalmasını sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Leptin

Adipoz dokudan salgılanan leptin düzeyleri yağ dokusunun toplam kitlesi arttıkça artar (138, 188, 189).

Çalışmamızda literatür bilgileriyle uyumlu olarak başlangıç leptin düzeylerinin her iki grupta BMI ve bel çevresi ile orta-ileri düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği izlendi.

Literatürde FMS’li hastalarda leptin düzeyinin değerlendirildiği az sayıdaki çalışmada sonuçlar birbiri ile çelişkili bulunmuştur. FMS hastalarında leptin düzeyinin düşük olduğunu ve bu düşüklüğün hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu söyleyen bir çalışmada, leptinin HPA aksisi üzerinde negatif feedback etkisi ile kronik strese uyumu sağladığı ve leptin düzeyindeki düşüklük ile bu dengenin bozulmasının FMS patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (12). Bununla birlikte FMS ‘li hastalarda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel anlamlı derecede yüksek leptin seviyesi bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu araştırmacılar leptin yüksekliğinin FMS’deki otonomik sistem disfonksiyonu nedeniyle leptin ile sempatik sistem arasındaki disregulasyondan kaynaklanabileceğini savunmaktadırlar (174, 190). Bir başka çalışma ise fibromiyaljili hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı değişim olmadığını ve fibromiyalji semptomlarının şiddeti ile leptin arasında herhangi bir korelasyon olmadığını söylemektedir (191). FMS gelişimi çevresel stresörlerle ve kişinin stresle başedebilme düzeyiyle yakın ilişkilidir. Stresörlerin varlığı kişide somatik semptom gelişmesini tetikler. Aynı şekilde kronik stres metabolik değişikliklere neden olarak leptin ve ghrelin seviyelerinde değişikliğe neden olabilir (13) Daha fazla stres yaşayan kadınlarda leptin düzeylerinin daha düşük, ghrelin seviyelerinin ise daha yüksek olduğu söylenmektedir (192).

Çalışmamızda her iki grup da FMS hastalarından seçildiği için FMS'lilerle sağlıklı kontrollerin leptin düzeyleri karşılaştırılamadı. Her iki grupta da ortalama 9 ng/ml olan leptin seviyeleri daha önceki çalışmalarla benzerlik göstermekteydi (193). Çalışmamızda leptin seviyesi ile klinik ölçek puanları arasında ilişki saptanmadı. Bu sonuç FMS semptomlarının şiddeti ile leptin arasında korelasyon olmadığını söyleyen çalışma sonucu ile uyumludur (191).

Çalışmamızda tedavi grubunda leptin düzeyinde başlangıç değerleriyle kıyaslandığında 12. gün ve 1. ay ölçümlerinde artış olduğu ve 1. ayda bu artışın istatistiksel anlamlı bir düzeye ulaştığı saptandı.

Daha önce FMS hastalarında hasta eğitimi, fiziksel aktivite ve TCA veya SSRI'dan oluşan tedavi ile leptin değişiminin incelendiği çalışmada leptin seviyelerinde anlamlı bir değişim saptanmamıştır (191). Sağlıklı kişilerde tek sıcak su banyosunun (10 dk, 41⁰C) serum leptin seviyelerini anlamlı olarak arttırdığı bildirilmiştir (194). Diz osteoartritli hastalarda 2 hafta boyunca 20 dk.dizlere çamur paket uygulaması ve 20 dk.38⁰C bikarbonat sülfatlı mineralli su banyosundan oluşan toplam 12 uygulama şeklindeki balneoterapi sonrası serum leptin seviyelerinde anlamlı olmayan artış saptanmıştır. Klinik parametrelerle leptin seviyeleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Ancak her iki cinsiyetten de hasta alınması ve toplam hasta sayısının az (30) oluşu gibi faktörler leptindeki yükselmenin anlamlılığını etkilemiş olabilir (119). FMS'de balneoterapinin leptin üzerine etkisini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışma sonucumuz tek sıcak su banyosu ve balneoterapi sonrası leptinde artış izlenen çalışmalarla uyumluydu.

Sirkadyen salınım gösteren leptin gece pik yapar ve leptinin gece salınımının kontrolünde uykunun önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Uyku ve leptin arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Uyku süresinde kılmanın leptin düzeylerinde azalma ile ilişkili olduğunu (11, 195); uyku süresi kısalmasına cevap olarak düşen leptin seviyelerinin, uykunun düzelmesi ile normal seviyelere çıktığını gösteren çalışmalar (131) olduğu gibi, sağlıklı genç kadınlarda akut uyku deprivasyonunun leptin düzeylerinde anlamlı artışa neden olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (196).

Çalışmamızda tedavi grubunda leptin seviyelerinde ve uyku indeksinde anlamlı artış saptandı. Tedavi grubunda leptin seviyesindeki artışın uykuya dalma süresi ile orta düzeyde negatif, uyku indeksi ile zayıf düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği izlendi. Tedavi grubunda

toplam uyku süresinde tedavi sonunda anlamlı artış izlendi. Diğer çalışmalardan farklı olarak leptin seviyesindeki artış ile toplam uyku süresindeki artış ilişkili bulunmadı. Uykuya dalma süresi ve uyku indeksi gibi uyku kalitesini gösteren parametrelerdeki değişim ile leptin seviyelerinin korelasyon göstermesi çalışmamızın önemli bir sonucudur.

7.7 saatin altında uyuma alışkanlığı olanlarda BMI'in daha yüksek olduğunun gösterildiği bir çalışmada uyku süresinin azalmasıyla düşen leptin seviyelerinin iştahı arttırarak BMI'teki yükselmeye neden olabileceği ileri sürülmektedir (11).

BMI çok yüksek ($>35 \text{ kg/m}^2$) olan FMS hastalarında semptomların daha şiddetli, hayat kalitesinin daha düşük olduğu (197) ve FMS hastalarında kilo verilmesinin ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (198). Kilo alımı ve enerji homeostazında görev alan leptin ve ghrelin FMS'de BMI ile semptom şiddeti arasındaki etkileşimde rol alıyor olabilir (13). Obesite tedavisinde üç haftalık balneoterapi programının bir yılın sonunda anlamlı kilo kaybına neden olduğu çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir (199). Tüm bu sonuçlar balneoterapinin FMS tedavisinde klinik semptomlar üzerindeki uzun süreli etkisinin metabolizma üzerindeki etkilerinden de kaynaklanıyor olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda tedavi grubunda gözlenen leptinindeki artış ile BMI'deki değişimler arasında anlamlı ilişki görülmedi. Bu durum takip süremizin kısa olmasına bağlı olabilir.

Ghrelin

FMS hastalarında GH salınımının en fazla olduğu derin uyku döneminde bozukluk olduğundan GH eksikliğinin FMS patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (200). Bu nedenle FMS hastalarında GH salınımını arttıran ve antinosiseptif etkisi olan ghrelin seviyelerini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır (13). Ancak bu çalışma sonuçları birbiriyle çelişkilidir. FMS hastalarında ghrelin seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğunu söyleyen çalışmalar (13, 200) olduğu gibi herhangi bir fark olmadığını söyleyen çalışmalar da vardır (201).

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu olmadığı için FMS hastaları ile karşılaştırma imkanı olmamıştır. Başlangıç ghrelin düzeyleri arasında tedavi ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark izlenmedi.

Ghrelin düzeylerinin BMI arttıkça azaldığı birçok araştırmada gösterilmiştir (11, 202). Çalışmamızda ghrelinin BMI ile ilişkisi saptanmadı.

FMS hastalarında ghrelin seviyelerinin ağrı şiddeti ile negatif, hassas nokta sayısı ve uyku bozuklukları ile pozitif korelasyon gösterdiğini söyleyen çalışmalar vardır (13, 200). Uyku süresinin kısalmasıyla ghrelin seviyelerinin ve BMI'in arttığı gösterilmiştir (11). Literatürde balneoterapinin ghrelin seviyeleri üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamız FMS'li hastalarda balneoterapi sonrası ghrelin seviyelerindeki değişimi inceleyen ilk çalışmadır.

Her iki grupta ghrelin seviyelerinde 12. gün ölçümlerinde başlangıca göre azalma, tedavi grubu 1.ay ölçümlerinde ise artış izlendi. 12. gündeki azalma kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlıydı. Gruplar arasında fark izlenmedi.

Tedavi grubunda izlenen ghrelin seviyelerindeki azalma klinik ölçekler, uyku parametreleri veya leptin ile korelasyon göstermiyordu. Kontrol grubundaki uyumsuz değişim ise ghrelinin çok fazla faktörden etkilenmesinden kaynaklanıyor olabilir. Çoklu etkileşim gösteren faktörlerden bir kısmını değerlendirmek yanıltıcı sonuçlar vermiş olabilir.

Tek kör randomize kontrollü dizaynli çalışmamızda FMS hastalarına uygulanan balneolojik tedavinin ağrı, fonksiyonel durum, genel iyilik hali, günlük yaşam aktivitesi, duygudurum ve uyku kalitesi üzerinde belirgin iyileştirici etkisi olduğu gözlenmiştir. Balneoterapi uygulamasının tedavi grubunda leptin seviyelerinde artış, ghrelin seviyelerinde azalmaya neden olduğu izlenmiştir. Leptin seviyelerindeki artış uykuya dalma süresi ile orta düzeyde negatif, uyku indeksi ile zayıf pozitif korelasyon gösteriyordu.

Balneolojik tedavilerin FMS semptomlarını hangi mekanizmalarla azalttığı tam olarak bilinmemektedir. Mekanik, termik ve kimyasal etkilerin toplamının bu etkiden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda 38⁰C'de sıcak düz su banyosu ile termik ve mekanik, 42⁰ C peloid paket uygulaması ile termik ve kimyasal etkilere bağlı iyileştirici sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmada kullanılan doğal çamurun içerdiği hümitik asitin kil peloidlerinin soğuma süresini anlamlı olarak uzattığı gösterilmiştir (203). Bu özellik olumlu etkilere katkıda bulunmuş olabilir.

Termik ve mekanik etkiyle kaslarda gevşeme, spazma bağlı ağrılarda azalma ve taktik uyaranlarla antinörisepitif sistem üzerinden ağrı kontrolü sağlanmaktadır. Nöroendokrin etkiyle beta endorfin, kortizol, kortikotropin, GH ve prolaktin düzeylerinde artış, ağrı eşliğinde yükselmeye neden olur.

Balneolojik tedavinin termik ve mekanik etkileriyle kaslardaki gevşeme sonucu oluşan anksiyolitik etki uyku ve fonksiyonel durumdaki iyileşmeyi açıklayabilir. FMS'lilerde serotonin düzeyi düşük olan kişilerde uyku bozukluğu geliştiği, serotonin düzeylerinin yükselmesinin melatonin yapımında artışa neden olarak uyku kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (204). Balneoterapinin serotonin taşıyıcısını (SERT) etkileyerek kişinin kendini iyi hissetmesine neden olduğu ileri sürülmektedir (205).

Balneoterapinin leptin ve ghrelin düzeylerini hangi mekanizmalar üzerinden etkilediği bilinmemektedir. Balneoterapi sonrasında uyku süresinin uzaması leptin seviyelerindeki artışa ve ghrelin seviyelerinde azalmayla ilişkili olabilir. Ghrelin seviyesindeki azalmanın diğer bir nedeni balneoterapi ile GH salınımındaki artış olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Balneolojik tedavinin FMS hastalarında klinik semptomlar ve uyku üzerinde iyileştirici etkisi olduğu çalışmamız sonuçlarıyla desteklenmiştir. Balneolojik tedavi sonrası leptin seviyelerindeki değişimin uykuya dalma süresi ve uyku indeksi ile zayıf-orta düzeyde korelasyon gösterdiği izlenmiştir. Ghrelin seviyelerindeki değişim ise herhangi bir parametreyle ilişkili bulunmamıştır. Aralarındaki karmaşık ilişki henüz net olarak aydınlatılamamış olan FMS, uyku bozukluğu ve obezite ilişkisinde leptin ve ghrelinin rolünün gösterilmesi için metodolojik olarak güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Toplumda % 2-4 oranında görülen FMS yaşam kalitesini ciddi şekilde bozar. Dikkat ve algılamayı azaltır, verimliliği düşürür ve yüksek oranda iş gücü kaybına neden olur. Hollanda'da fibromiyalji için yıllık ortalama maliyetin 3884 Euro olduğu bildirilmiştir (206). FMS tedavisinde küratif bir tedavi yöntemi olmadığından semptomatik tedavide nonfarmakolojik ajanlar içinde en etkili yöntemlerden biri olan balneoterapi, maliyet etkin bir tedavi seçeneğidir.

Modern çağda, insanların daha çok çalışmaya ve daha çok tüketmeye yönlendirildiği endüstriyel toplumlarda insanların uyku süresi giderek kısalmaktadır. Az uyuma alışkanlığının metabolizmayı etkileyerek kardiyovasküler hastalıklar, tip II diyabet, obezite, osteoartrit, kanser ve yaygın kronik ağrı gibi sağlık sorunlarına neden olduğu gösterilmiştir. Tüm dünyada epidemik boyutlara ulaşan önemli bir halk sağlığı sorunu olan obezitenin tedavisinde kaplıca ve balneolojik tedavilerin yararlı preventif etkileri olduğu bildirilmektedir. Balneolojik tedavinin, leptin ve ghrelin gibi obezite ile ilişkili hormonlarla etkileşiminin aydınlatılması obezite ile baş etmede etkili bir alternatif olma ihtimalini sunacaktır.

Çalışmamızda tedavinin ayaktan verilmiş olması, FMS hastalarının normal yaşamlarına devam ederken tedavi almalarını sağlamıştır. Kolay ulaşılabilirlik tedaviye uyumu arttıran bir etkidir. Ayrıca kaplıca tedavisindeki ortam değişimi ve istirahat gibi ek iyileştirici faktörlerin etkisinin olmaması, sadece tedaviye bağlı etkinin gözlemlenmesi imkanı sağlamıştır. Çalışmamız sırasında herhangi bir yan etki gözlenmemiş olması balneoterapinin güvenli bir tedavi yöntemi olduğu fikrini desteklemektedir.

Son yıllarda ülkemizde Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji uzmanı hekimlerin görev yaptığı devlet hastanelerinde açılan peloidoterapi ünitelerinin sayısında artış olmuştur. Bu ünitelerde uygulanan peloid paket uygulamalarının pek çok romatizmal hastalıkta yararlı olduğu bildirilmiştir (207). Daha fazla peloidoterapi ünitesinin açılması ile maliyet etkin ve yan etkisi az olan bu tedavi yönteminin yaygınlaştırılması sağlanmalıdır.

Çalışmamız FMS hastalarında balneolojik tedavinin leptin ve ghrelin üzerindeki etkilerini araştıran ilk çalışmadır. Ayrıca balneolojik tedavinin FMS hastalarının uykuları üzerine etkisi uykusuzluk şiddeti indeksi ve uyku günlüğü ile ilk kez değerlendirilmiştir. Dalyan peloidinin ilk kez kullanılması da çalışmamızı özgün yapan başka bir faktördür.

Çalışmamızda bazı metodolojik eksiklikler bulunmaktadır. Uyguladığımız tedavi yönteminin tabiatı gereği altın standart olan çift kör çalışma dizaynı yapmak mümkün olmamıştır. Tedavi almayan kontrol grubu dışında sağlıklı kontrol grubu ve tedavi alan başka romatizmal hastalığı olan kontrol grubu olması, tedavinin gerçekten FMS hastalarına özgü etkilerinin daha iyi gösterilebilmesini sağlayacaktır.

Uyku kalitesinin değerlendirilmesi uykunun karmaşıklığından dolayı çok zordur. Uyku değerlendirmesinde kullandığımız uyku günlüğü subjektif bir ölçüm metodudur. Uyku kalitesini değerlendirmede altın standart olan polisomnografi kullanımı daha objektif bir değerlendirme sağlayacaktır.

Çalışmamız, klinik ölçeklerle uyku günlüklerinin değerlendirilmesi, kilo ve bel çevresi ölçümleri ve kan analizleri aynı gün yapılacak şekilde planlandığı için çalışmaya katılmayı kabul edip sonradan çeşitli nedenlerle katılamayan hastaların verileri hesaplanamamıştır. Bu yüzden tedavi etkinliğinde pozitif etkilenmeleri önlemek için yapılması önerilen 'intention to treat' analizi yerine 'per-protokol' analizi yapılmıştır.

Balneolojik tedavinin uzun dönem etkilerini gözlemleyebilmek, BMI 'in uzun dönem değişiminin leptin ve ghrelinle ilişkisini değerlendirebilmek için daha uzun süre hasta takibi gereklidir.

Bu konuda daha büyük örneklemelerle yapılacak çalışmalar, balneolojik tedavi, ağrı, uyku, leptin ve ghrelin arasındaki karmaşık ilişkiyi aydınatabilecek daha anlamlı sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Current pain and headache reports*. 2013;17(8):356.
2. Chaitow L. *Fibromyalgia syndrome*: Churchill Livingstone elsevier; 2010.
3. Wolfe F, Walitt BT, Katz RS, Hauser W. Symptoms, the nature of fibromyalgia, and diagnostic and statistical manual 5 (DSM-5) defined mental illness in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *PLoS One*. 2014;9(2):e88740.
4. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain*. 2013;14(12):1539-52.
5. McBeth J, Wilkie R, Bedson J, Chew-Graham C, Lacey RJ. Sleep disturbance and chronic widespread pain. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(1):469.
6. Perrot S, Russell IJ. More ubiquitous effects from non-pharmacologic than from pharmacologic treatments for fibromyalgia syndrome: a meta-analysis examining six core symptoms. *Eur J Pain*. 2014;18(8):1067-80.
7. Okifuji A, Hare BD. Management of fibromyalgia syndrome: review of evidence. *Pain Ther*. 2013;2(2):87-104.
8. Karagülle MZ. Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatolojiye Giriş. In: Karagülle M, editor. *Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. p. 1-6.
9. Naumann J. SC. Therapeutic benefit of balneotherapy and hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome a qualitative systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Research and Therapy*. 2014;16:141.
10. Silva A, Queiroz SS, Andersen ML, Mônico-Neto M, Campos RM, Roizenblatt S, et al. Passive body heating improves sleep patterns in female patients with fibromyalgia. *Clinics*. 2013;68(2):135-9.
11. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*. 2004;1(3):e62.
12. Olama S.M. ETO, El-arman M. Serum Leptin in Egyptian patients with fibromyalgia syndrome relation to disease severity. *Internal Journal of Rheumatic Disease*. 2013;16:583-9.
13. Homann D, Louzada FM, Goes SM, Roizenblatt S, Lopes AL, de Oliveira AR, et al. Acylated ghrelin: a potential marker for fibromyalgia? *Eur J Pain*. 2013;17(8):1216-24.
14. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(4):536-41.

15. Claud D.J. Regional and widespread pain. In: Hochberg C, editor. *Rheumatology*: Mosby Elsevier; 2011. p. 701-13.
16. Gowers WR. A Lecture on Lumbago: Its Lessons and Analogues: Delivered at the National Hospital for the Paralysed and Epileptic. *Br Med J*. 1904;1(2246):117-21.
17. Stockman R. The Causes and Treatment of Chronic Rheumatism. *Br Med J*. 1904;1(2252):477-9.
18. Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: past to present. *Curr Pain Headache Rep*. 2004;8(5):369-78.
19. Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R, et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(9):1364-73.
20. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):600-10.
21. Muller W, Schneider EM, Stratz T. The classification of fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2007;27(11):1005-10.
22. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum*. 2003;48(10):2916-22.
23. Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosom Med*. 2004;66(6):837-44.
24. Thieme K, Turk DC, Gracely RH, Maixner W, Flor H. The relationship among psychological and psychophysiological characteristics of fibromyalgia patients. *J Pain*. 2015;16(2):186-96.
25. Forseth KO, Gran JT, Husby G. A population study of the incidence of fibromyalgia among women aged 26-55 yr. *Br J Rheumatol*. 1997;36(12):1318-23.
26. Weir PT, Harlan GA, Nkoy FL, Jones SS, Hegmann KT, Gren LH, et al. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. *J Clin Rheumatol*. 2006;12(3):124-8.
27. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):19-28.
28. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Abello Carbonell J, Blotman F, Spaeth M, et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(6):448-53.
29. Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, Clauw DJ, Whipple MO, Oh TH, et al. Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(5):786-92.

30. Wolfe F, Brahler E, Hinz A, Hauser W. Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: results from a survey of the general population. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(5):777-85.
31. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Fluss E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the american college of rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):568-75.
32. Turhanoglu A YS, KayaS,et al. The epidemiological Aspects of Fibromyalgia in Adults Living in Turkey: A Population Based Study. *JMusculoskeletal Pain*. 2008;16(3):141-7.
33. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(2):140-4.
34. Frange C, Hirotsu C, Hachul H, Araujo P, Tufik S, Andersen ML. Fibromyalgia and sleep in animal models: a current overview and future directions. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18(8):434.
35. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37(6):339-52.
36. Staud R, Rodriguez ME. Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(2):90-8.
37. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36(6):339-56.
38. Moldofsky H. Fibromyalgia, sleep disorder and chronic fatigue syndrome. *Ciba Found Symp*. 1993;173:262-71; discussion 72-9.
39. Kantermann T, Theadom A, Roenneberg T, Cropley M. Fibromyalgia syndrome and chronotype: late chronotypes are more affected. *J Biol Rhythms*. 2012;27(2):176-9.
40. Martinez-Lavin M, Infante O, Lerma C. Hypothesis: the chaos and complexity theory may help our understanding of fibromyalgia and similar maladies. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37(4):260-4.
41. Martinez-Lavin M, Hermosillo AG. Dysautonomia in Gulf War syndrome and in fibromyalgia. *Am J Med*. 2005;118(4):446.
42. Arnold LM, Fan J, Russell IJ, Yunus MB, Khan MA, Kushner I, et al. The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(4):1122-8.
43. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, Green JR, Olson JM, Shah S. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1999;26(2):408-12.
44. Solitar BM. Fibromyalgia: knowns, unknowns, and current treatment. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2010;68(3):157-61.

45. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics*. 2007;8(1):67-74.
46. Buskila D. Genetics of chronic pain states. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(3):535-47.
47. Buskila D, Cohen H, Neumann L, Ebstein RP. An association between fibromyalgia and the dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism and relationship to novelty seeking personality traits. *Mol Psychiatry*. 2004;9(8):730-1.
48. Lee YH, Kim JH, Song GG. Association between the COMT Val158Met polymorphism and fibromyalgia susceptibility and fibromyalgia impact questionnaire score: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2015;35(1):159-66.
49. Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia. *Curr Pharm Des*. 2006;12(1):17-22.
50. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MH. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(7):743-9.
51. Buskila D, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Etiology of fibromyalgia: the possible role of infection and vaccination. *Autoimmun Rev*. 2008;8(1):41-3.
52. Bennett RM. Fibromyalgia and the facts. Sense or nonsense. *Rheum Dis Clin North Am*. 1993;19(1):45-59.
53. Gür A. Etiopathogenesis in Fibromyalgia. *Turk J Phys Med Rehab* 2008. 2008;54(1):4-11.
54. O'Conner M.K. HVC, Garrick T.R. İskelet-Kas Sistemi Bozuklukları. In: Sadock B.J. SVA, editor. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 2. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007.
55. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007;8:27.
56. Wolfe F. The relation between tender points and fibromyalgia symptom variables: evidence that fibromyalgia is not a discrete disorder in the clinic. *Annals of the rheumatic diseases*. 1997;56(4):268-71.
57. Hauser W, Wolfe F. Diagnosis and diagnostic tests for fibromyalgia (syndrome). *Reumatismo*. 2012;64(4):194-205.
58. Moyano S, Kilstein JG, Alegre de Miguel C. New Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Here to Stay? *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2014.
59. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(6):1113-22.

60. Ferrari R, Russell AS. A questionnaire using the modified 2010 American College of Rheumatology criteria for fibromyalgia: specificity and sensitivity in clinical practice. *J Rheumatol.* 2013;40(9):1590-5.
61. Wolfe F, Walitt BT, Hauser W. What is fibromyalgia, how is it diagnosed, and what does it really mean? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(7):969-71.
62. Podolecki T, Podolecki A, Hrycek A. Fibromyalgia: pathogenetic, diagnostic and therapeutic concerns. *Pol Arch Med Wewn.* 2009;119(3):157-61.
63. Hauser W, Eich W, Herrmann M, Nutzinger DO, Schiltenswolf M, Henningsen P. Fibromyalgia syndrome: classification, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(23):383-91.
64. Hauser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. *Eur J Pain.* 2010;14(1):5-10.
65. Burckhardt CS. Multidisciplinary approaches for management of fibromyalgia. *Curr Pharm Des.* 2006;12(1):59-66.
66. Akan H. Kanıta Dayalı Tıp Uygulamaları. *Yoğun Bakım Dergisi.* 2005;5(1):50-4.
67. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med.* 2003;114(7):537-45.
68. Branco JC, Zachrisson O, Perrot S, Mainguy Y, Multinational Coordinator Study G. A European multicenter randomized double-blind placebo-controlled monotherapy clinical trial of milnacipran in treatment of fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2010;37(4):851-9.
69. Arnold LM, Emir B, Pauer L, Resnick M, Clair A. Time to improvement of pain and sleep quality in clinical trials of pregabalin for the treatment of fibromyalgia. *Pain Med.* 2015;16(1):176-85.
70. Arnold LM, Arsenault P, Huffman C, Patrick JL, Messig M, Chew ML, et al. Once daily controlled-release pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia: a phase III, double-blind, randomized withdrawal, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(10):2069-83.
71. Spaeth M, Bennett RM, Benson BA, Wang YG, Lai C, Choy EH. Sodium oxybate therapy provides multidimensional improvement in fibromyalgia: results of an international phase 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):935-42.
72. Swick TJ. Sodium oxybate: a potential new pharmacological option for the treatment of fibromyalgia syndrome. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2011;3(4):167-78.
73. Zannette SA VR, Laste G. Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial.. *BMC Pharmacology and Toxicology.* 2014;15:40.

74. Cuatrecasas G, Riudavets C, Guell MA, Nadal A. Growth hormone as concomitant treatment in severe fibromyalgia associated with low IGF-1 serum levels. A pilot study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007;8:119.
75. Sindel D. Fibromiyalji Sendromunda Uygulanan Tedavi Yöntemleri. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2012;58:136-42.
76. Miro E, Lupianez J, Martinez MP, Sanchez AI, Diaz-Piedra C, Guzman MA, et al. Cognitive-behavioral therapy for insomnia improves attentional function in fibromyalgia syndrome: a pilot, randomized controlled trial. *J Health Psychol*. 2011;16(5):770-82.
77. Schmidt S, Grossman P, Schwarzer B, Jena S, Naumann J, Walach H. Treating fibromyalgia with mindfulness-based stress reduction: results from a 3-armed randomized controlled trial. *Pain*. 2011;152(2):361-9.
78. Garcia-Martinez AM, De Paz JA, Marquez S. Effects of an exercise programme on self-esteem, self-concept and quality of life in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int*. 2012;32(7):1869-76.
79. Sanudo B, Galiano D, Carrasco L, de Hoyo M, McVeigh JG. Effects of a prolonged exercise program on key health outcomes in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med*. 2011;43(6):521-6.
80. S. Ö. Fibromiyalji sendromunda Akuatik Terapi Uygulamaları. In: Karagülle M. Karagülle M.Z, editor. XI Türk Kaplıca Tıbbı ve Balneoloji Kongresi Özetler Kitabı. Gaziantep2014. p. 38.
81. A. D. Fibromiyalji'de Su İçi Egzersizlerin Gözden Geçirilmesi. In: Karagülle M. Karagülle M.Z, editor. XI Türk Kaplıca Tıbbı ve Balneoloji Kongresi Özetler Kitabı. Gaziantep2014. p. 20.
82. Verhagen AP, Cardoso JR, Bierma-Zeinstra SM. Aquatic exercise & balneotherapy in musculoskeletal conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(3):335-43.
83. Luciano JV, Martinez N, Penarrubia-Maria MT, Fernandez-Vergel R, Garcia-Campayo J, Verduras C, et al. Effectiveness of a psychoeducational treatment program implemented in general practice for fibromyalgia patients: a randomized controlled trial. *Clin J Pain*. 2011;27(5):383-91.
84. Van Oosterwijck J, Meeus M, Paul L, De Schryver M, Pascal A, Lambrecht L, et al. Pain physiology education improves health status and endogenous pain inhibition in fibromyalgia: a double-blind randomized controlled trial. *Clin J Pain*. 2013;29(10):873-82.
85. Mhalla A, Baudic S, Ciampi de Andrade D, Gautron M, Perrot S, Teixeira MJ, et al. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain*. 2011;152(7):1478-85.
86. Martin DP, Sletten CD, Williams BA, Berger IH. Improvement in fibromyalgia symptoms with acupuncture: results of a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(6):749-57.

87. Martin-Sanchez E, Torralba E, Diaz-Dominguez E, Barriga A, Martin JL. Efficacy of acupuncture for the treatment of fibromyalgia: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Open Rheumatol J.* 2009;3:25-9.
88. M. K. Romatizmal Hastalıklarda Kaplıca Tedavisi. In: M. K, editor. *Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. p. 41-3.
89. Wagner JS, DiBonaventura MD, Chandran AB, Cappelleri JC. The association of sleep difficulties with health-related quality of life among patients with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:199.
90. Harding SM. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. *Am J Med Sci.* 1998;315(6):367-76.
91. Munguia-Izquierdo D, Legaz-Arrese A. Determinants of sleep quality in middle-aged women with fibromyalgia syndrome. *J Sleep Res.* 2012;21(1):73-9.
92. Aydın H. *Uyku ve Bozuklukları* 2007.
93. Benca R CC. *Uygunun Temel Bilimi.* In: Sadock B.J. SVA, editor. *Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 1. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007.
94. Bigatti SM, Hernandez AM, Cronan TA, Rand KL. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression. *Arthritis Rheum.* 2008;59(7):961-7.
95. Diaz-Piedra C, Di Stasi LL, Baldwin CM, Buela-Casal G, Catena A. Sleep disturbances of adult women suffering from fibromyalgia: A systematic review of observational studies. *Sleep Med Rev.* 2014.
96. Theadom A, Cropley M, Humphrey KL. Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. *J Psychosom Res.* 2007;62(2):145-51.
97. Besteiro Gonzalez JL, Suarez Fernandez TV, Arboleya Rodriguez L, Muniz J, Lemos Giraldez S, Alvarez Fernandez A. Sleep architecture in patients with fibromyalgia. *Psicothema.* 2011;23(3):368-73.
98. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2001;44(1):222-30.
99. Moldofsky H. The significance of dysfunctions of the sleeping/waking brain to the pathogenesis and treatment of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(2):275-83.
100. Dadabhoy D, Crofford LJ, Spaeth M, Russell IJ, Clauw DJ. Biology and therapy of fibromyalgia. Evidence-based biomarkers for fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(4):211.
101. Karagülle MZ. Termalde Temel Kavramlar; Termal mi? SPA mı? Kaplıca mı? In: Mine Karagülle MZK, editor. *IX Ulusal Kaplıca Tıbbi ve Balneoloji Kongresi Termal SPA Kursu Kitabı.* Kozaklı/Nevşehir 2012. p. 4-6.

- 102.Karagülle MZ. Kaplıca Tedavisi, Balneoterapi ve Termal Hidroterapi. In: Mine Karagülle MZK, MB, editors. Türkiye Termal SPA Sağlık Rehberi İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011. p. 1-22.
- 103.Gutenbrunner C, Bender T, Cantista P, Karagülle Z. A proposal for a worldwide definition of health resort medicine, balneology, medical hydrology and climatology. *Int J Biometeorol.* 2010;54(5):495-507.
104. Karagülle M.Z. Balneolojik Kaynaklar. In: Karagülle M., editor. Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. p. 7-11.
- 105.Karagülle M. Termomineral 'Şifalı' Sular. In: Karagülle M. KMZ, editor. IX Ulusal Kaplıca Tıbbi ve Balneoloji Kongresi Termal SPA Kursu Kitabı. Kozaklı/ Nevşehir2012. p. 7-9.
- 106.Gürdal H. Peloidoterapi, Etki, Mekanizması ve Uygulama Yöntemleri. In: Karagülle M, editor. Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. p. 13-7.
- 107.Dönmez A. Balneoterapi Yöntemleri. In: Karagülle M, editor. Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. p. 27-30.
- 108.Karagülle M.Z. Kaplıca Tedavisi, Balneoterapi ve Klimaterapi. In: M:B: Karagülle M.Z., editor. Kaplıca Tıbbi ve Türkiye Kaplıca Rehberi. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri; 2002. p. 1-22.
- 109.Erdoğan N. Termomineral Tam Banyoların Etkileri. In: Karagülle M, editor. Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. p. 23-6.
- 110.Erdoğan N. Termal Tedavilerin Etkileri. In: Karagülle M. Karagülle M.Z., editor. IX Ulusal Kaplıca Tıbbi ve Balneoloji Kongresi Termal SPA kursu. Nevşehir2012. p. 15.
- 111.Fioravanti A, Cantarini L, Guidelli GM, Galeazzi M. Mechanisms of action of spa therapies in rheumatic diseases: what scientific evidence is there? *Rheumatol Int.* 2011;31(1):1-8.
- 112.Gürdal H. Termal Çamurlar (Peloidler). In: Karagülle M. Karagülle M.Z, editor. IX Ulusal Kaplıca Tıbbi ve Balneoloji Kongresi Termal SPA kursu. Nevşehir2012. p. 19-22.
- 113.Odabaşı E. Peloidler. *Fiziksel Tıp* 2000. 2000;3(2-3):163-5.
- 114.Odabaşı E.. Tıbbi Çamur/ Peloid uygulamaları ve Etkileri. In: Karagülle M. Karagülle M.Z, editor. IX Ulusal Kaplıca Tıbbi ve Balneoloji Kongresi Termal SPA kursu. Nevşehir2012.
- 115.Gürdal H. Termomineral Sularla İçme Kürleri. In: Karagülle M., editor. Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. p. 19-22.
- 116.Odabasi E, Turan M, Erdem H, Tekbas F. Does mud pack treatment have any chemical effect? A randomized controlled clinical study. *J Altern Complement Med.* 2008;14(5):559-65.
- 117.Giacomino MI, de Michele DF. [Is mud an anti-inflammatory?]. *An Med Interna.* 2007;24(7):352-3.

- 118.Fioravanti A, Cantarini L, Bacarelli MR, de Lalla A, Ceccatelli L, Blardi P. Effects of spa therapy on serum leptin and adiponectin levels in patients with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2011;31(7):879-82.
- 119.Tenti S, Fioravanti A, Guidelli GM, Pascarelli NA, Cheleschi S. New evidence on mechanisms of action of spa therapy in rheumatic diseases. *Tang.* 2014;4(1):3.1-3.8.
- 120.Ablin JN, Hauser W, Buskila D. Spa treatment (balneotherapy) for fibromyalgia-a qualitative-narrative review and a historical perspective. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:638050.
- 121.Fraioli A. GM, Mennumi G. Clinical researches on the efficacy of spa therapy in fibromyalgia. A systematic review. *Ann Ist Super Sanita.* 2013;49(219-229).
- 122.Zhang Y PR, Maffei M, Barone M, Leopold L, Freidman J. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;372(1).
- 123.Tritos NA, Mantzoros CS. Leptin: its role in obesity and beyond. *Diabetologia.* 1997;40(12):1371-9.
- 124.Munzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism.* 2015;64(1):13-23.
- 125.Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem.* 2004;50(9):1511-25.
- 126.Brabant G, Horn R, von zur Muhlen A, Mayr B, Wurster U, Heidenreich F, et al. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia.* 2000;43(4):438-42.
- 127.Gomez Abellan P, Gomez Santos C, Madrid JA, Milagro FI, Campion J, Martinez JA, et al. Site-specific circadian expression of leptin and its receptor in human adipose tissue. *Nutr Hosp.* 2011;26(6):1394-401.
- 128.Tsujino N, Sakurai T.[Circadian rhythm of leptin, orexin and ghrelin].*Nihon Rinsho.* 2012;70(7):121-5.
- 129.Porte D, Jr., Baskin DG, Schwartz MW. Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutr Rev.* 2002;60(10 Pt 2):S20-9; discussion S68-84, 5-7.
- 130.Mullington JM, Chan JL, Van Dongen HP, Szuba MP, Samaras J, Price NJ, et al. Sleep loss reduces diurnal rhythm amplitude of leptin in healthy men. *J Neuroendocrinol.* 2003;15(9):851-4.
- 131.Hsuchou H, Wang Y, Cornelissen-Guillaume GG, Kastin AJ, Jang E, Halberg F, et al. Diminished leptin signaling can alter circadian rhythm of metabolic activity and feeding. *J Appl Physiol* (1985). 2013;115(7):995-1003.
- 132.Dagogo-Jack S. Human leptin regulation and promise in pharmacotherapy. *Curr Drug Targets.* 2001;2(2):181-95.
- 133.Himms-Hagen J. Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1999;36(6):575-655.

134. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin--the classical, resistin--the controversial, adiponectin--the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19(4):525-46.
135. Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutrition reviews.* 2002;60(10 Pt 2):S1-14; discussion S68-84, 5-7.
136. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem.* 1997;272(10):6093-6.
137. Comba A. MH, Comba B. Leptin ve Metabolik Etkileri. *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi.* 2014;25(3):87-91.
138. Fietta P. Focus on leptin, a pleiotropic hormone. *Minerva Med.* 2005;96(2):65-75.
139. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999;402(6762):656-60.
140. Kojima M. The discovery of ghrelin--a personal memory. *Regul Pept.* 2008;145(1-3):2-6.
141. Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y, Ohgusu H, Kangawa K, Kojima M. Structure, regulation and function of ghrelin. *J Biochem.* 2012;151(2):119-28.
142. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin--a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol.* 2004;25(1):27-68.
143. Korbonits M, Grossman AB. Ghrelin: update on a novel hormonal system. *Eur J Endocrinol.* 2004;151 Suppl 1:S67-70.
144. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev.* 2005;85(2):495-522.
145. Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, Catapano F, Bonisconi S, Fubini A, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol.* 2002;159(6):1029-37.
146. Cassoni P, Ghe C, Marrocco T, Tarabra E, Allia E, Catapano F, et al. Expression of ghrelin and biological activity of specific receptors for ghrelin and des-acyl ghrelin in human prostate neoplasms and related cell lines. *Eur J Endocrinol.* 2004;150(2):173-84.
147. Beaumont NJ, Skinner VO, Tan TM, Ramesh BS, Byrne DJ, MacColl GS, et al. Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase. *J Biol Chem.* 2003;278(11):8877-80.
148. Natalucci G, Riedl S, Gleiss A, Zidek T, Frisch H. Spontaneous 24-h ghrelin secretion pattern in fasting subjects: maintenance of a meal-related pattern. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(6):845-50.
149. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(1):240-4.

- 150.Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001;50(8):1714-9.
- 151.Spencer SJ, Xu L, Clarke MA, Lemus M, Reichenbach A, Geenen B, et al. Ghrelin regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and restricts anxiety after acute stress. *Biol Psychiatry*. 2012;72(6):457-65.
- 152.Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23(2):137-45.
- 153.Kucukdeveci AA, Sahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum*. 2004;51(1):14-9.
- 154.Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol*. 1991;18(5):728-33.
- 155.Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int*. 2000;20(1):9-12.
- 156.Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
- 157.Aydemir Ö. Psikiyatriye Kullanılan Klinik Ölçekler 2012. 665 p.
- 158.Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med*. 2001;2(4):297-307.
- 159.Kleinman L. MS, Arnold M.L. Assessment of sleep in patients with fibromyalgia qualitative development of the fibromyalgia sleep diary. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2014;12(1):111.
- 160.Koca T.T. Fibromiyaljiye Kognitif Disfonksiyon. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2015;24(1):105-18.
- 161.Terry R, Perry R, Ernst E. An overview of systematic reviews of complementary and alternative medicine for fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2012;31(1):55-66.
- 162.Guidelli GM, Tenti S, De Nobili E, Fioravanti A. Fibromyalgia syndrome and spa therapy: myth or reality? *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2012;5:19-26.
- 163.Nuesch E, Hauser W, Bernady K, Barth J, Juni P. Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):955-62.
- 164.Langhorst J, Musial F, Klose P, Hauser W. Efficacy of hydrotherapy in fibromyalgia syndrome--a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1155-9.
- 165.Eröksüz R. Fibromiyalji Hastalarda Farklı Süre ve sıklıktaki Balneoterapi Uygulamalarının Etkinliğinin Karşılaştırılması. İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi; 2013.

166. Bagdatli AO, Donmez A, Eroksuz R, Bahadir G, Turan M, Erdogan N. Does addition of 'mud-pack and hot pool treatment' to patient education make a difference in fibromyalgia patients? A randomized controlled single blind study. *Int J Biometeorol.* 2015.
167. Ozkurt S, Donmez A, Zeki Karagulle M, Uzunoglu E, Turan M, Erdogan N. Balneotherapy in fibromyalgia: a single blind randomized controlled clinical study. *Rheumatol Int.* 2012;32(7):1949-54.
168. Fioravanti A, Perpignano G, Tirri G, Cardinale G, Gianniti C, Lanza CE, et al. Effects of mud-bath treatment on fibromyalgia patients: a randomized clinical trial. *Rheumatol Int.* 2007;27(12):1157-61.
169. Donmez A, Karagulle MZ, Tercan N, Dinler M, Issever H, Karagulle M, et al. SPA therapy in fibromyalgia: a randomised controlled clinic study. *Rheumatol Int.* 2005;26(2):168-72.
170. Bazzichi L, Da Valle Y, Rossi A, Giacomelli C, Sernissi F, Giannaccini G, et al. A multidisciplinary approach to study the effects of balneotherapy and mud-bath therapy treatments on fibromyalgia. *Clinical and experimental rheumatology.* 2013;31(6 Suppl 79):S111-20.
171. Yunus MB, Aldag JC. The concept of incomplete fibromyalgia syndrome: comparison of incomplete fibromyalgia syndrome with fibromyalgia syndrome by 1990 ACR classification criteria and its implications for newer criteria and clinical practice. *J Clin Rheumatol.* 2012;18(2):71-5.
172. Fitzcharles MA, Boulos P. Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of referrals. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(2):263-7.
173. Alciati A, Sgiarovello P, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Psychiatric problems in fibromyalgia: clinical and neurobiological links between mood disorders and fibromyalgia. *Reumatismo.* 2012;64(4):268-74.
174. Ö T. Primer Fibromiyalji Hastalarında Serum Leptin, Bazal Kortizol, Bazal Dehidroepiandrosteron Sülfat Düzeyleri Ve Psikolojik Durum İle Yaşam Kalitesi Üzerine Etkileri. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2012.
175. Sivas FA BB, Aktekin L, Çınar N, Yurdakul F, Özoran K, . Fibromiyalji Hastalarında Depresyon, Uyku Bozukluğu ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2009;55:8-12.
176. Evcik D, Kizilay B, Gokcen E. The effects of balneotherapy on fibromyalgia patients. *Rheumatol Int.* 2002;22(2):56-9.
177. Akkaya N, Akkaya S, Atalay NS, Acar M, Catalbas N, Sahin F. Assessment of the relationship between postural stability and sleep quality in patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol.* 2013;32(3):325-31.
178. Can SS, Gencay-Can A, Gunendi Z. Validity and reliability of the clock drawing test as a screening tool for cognitive impairment in patients with fibromyalgia. *Compr Psychiatry.* 2012;53(1):81-6.
179. Roehrs T, Diederichs C, Gillis M, Burger AJ, Stout RA, Lumley MA, et al. Nocturnal sleep, daytime sleepiness and fatigue in fibromyalgia patients compared to rheumatoid arthritis patients and healthy controls: a preliminary study. *Sleep Med.* 2013;14(1):109-15.

180. Martinez JE, Ferraz MB, Sato EI, Atra E. Fibromyalgia versus rheumatoid arthritis: a longitudinal comparison of the quality of life. *J Rheumatol*. 1995;22(2):270-4.
181. Liao WC. Effects of passive body heating on body temperature and sleep regulation in the elderly a systematic review. *Int J Nursing Studies*. 2002;39:803-10.
182. Buskila D, A-SM, Neumann L. Balneotherapy for fibromyalgia at the Dead Sea. *Rheumatol Int*. 2001;20:105-8.
183. Schuh-Hofer S, Wodarski R, Pfau DB, Caspani O, Magerl W, Kennedy JD, et al. One night of total sleep deprivation promotes a state of generalized hyperalgesia: a surrogate pain model to study the relationship of insomnia and pain. *Pain*. 2013;154(9):1613-21.
184. Latorre-Roman PA, Rentero-Blanco M, Laredo-Aguilera JA, Garcia-Pinillos F. Effect of a 12-day balneotherapy programme on pain, mood, sleep, and depression in healthy elderly people. *Psychogeriatrics*. 2015;15(1):14-9.
185. Choy EH. The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol*. 2015.
186. Orlandi AC, Ventura C, Gallinaro AL, Costa RA, Lage LV. Improvement in pain, fatigue, and subjective sleep quality through sleep hygiene tips in patients with fibromyalgia. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(5):666-78.
187. Moldofsky H. The significance, assessment, and management of nonrestorative sleep in fibromyalgia syndrome. *CNS Spectr*. 2008;13(3 Suppl 5):22-6.
188. Ambati S, Li Q, Rayalam S, Hartzell DL, Della-Fera MA, Hamrick MW, et al. Central leptin versus ghrelin: effects on bone marrow adiposity and gene expression. *Endocrine*. 2010;37(1):115-23.
189. Homann D, Carvalho HM, Stefanello JM, Goes SM, Lopes AL, de Oliveira AR, et al. Hyperleptinemia independent of body adiposity in women with fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2014;34(11):1593-8.
190. Fietta P, Fietta P. Counterbalance between leptin and cortisol may be associated with fibromyalgia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;60(4):529.
191. Ablin JN, Aronov N, Shimon I, Kanety H, Pariente C, Aloush V, et al. Evaluation of leptin levels among fibromyalgia patients before and after three months of treatment, in comparison with healthy controls. *Pain Res Manag*. 2012;17(2):89-92.
192. Jaremka LM, Belury MA, Andridge RR, Malarkey WB, Glaser R, Christian L, et al. Interpersonal stressors predict ghrelin and leptin levels in women. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;48:178-88.
193. Olama SM, Elsaid TO, El-Arman M. Serum leptin in Egyptian patients with fibromyalgia syndrome: relation to disease severity. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(5):583-9.
194. Shimodozono M, Matsumoto S, Ninomiya K, Miyata R, Ogata A, Etoh S, et al. Acute effects of a single warm-water bath on serum adiponectin and leptin levels in healthy men: a pilot study. *Int J Biometeorol*. 2012;56(5):933-9.

195. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med.* 2004;141(11):846-50.
196. Omisade A, Buxton OM, Rusak B. Impact of acute sleep restriction on cortisol and leptin levels in young women. *Physiol Behav.* 2010;99(5):651-6.
197. Kim CH, Luedtke CA, Vincent A, Thompson JM, Oh TH. Association of body mass index with symptom severity and quality of life in patients with fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(2):222-8.
198. Shapiro JR, Anderson DA, Danoff-Burg S. A pilot study of the effects of behavioral weight loss treatment on fibromyalgia symptoms. *J Psychosom Res.* 2005;59(5):275-82.
199. Hanh T, Serog P, Fauconnier J, Batailler P, Mercier F, Roques CF, et al. One-year effectiveness of a 3-week balneotherapy program for the treatment of overweight or obesity. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:150839.
200. Tander B, Atmaca A, Aliyazicioglu Y, Canturk F. Serum ghrelin levels but not GH, IGF-1 and IGFBP-3 levels are altered in patients with fibromyalgia syndrome. *Joint Bone Spine.* 2007;74(5):477-81.
201. Otero M, Nogueiras R, Lago F, Meijide J, Amarello J, Mera A, et al. Ghrelin plasmatic levels in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2005;25(1):6-8.
202. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Christiansen JS, et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(2):203-6.
203. Onay A. Farklı Hümk Asit Konsantrasyonlarının Peloidlerin soğuma Süreçlerine Etkisi. In: Mine Karagülle MZK, editor. XI Türk Kaplıca Tıbbi ve Balneoloji Kongresi Özetler Kitabı. Gaziantep2014. p. 41.
204. Silva KM, Tucano SJ, Kumpel C, Castro AA, Porto EF. Effect of hydrotherapy on quality of life, functional capacity and sleep quality in patients with fibromyalgia. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(6):851-7.
205. Marazziti D, Baroni S, Giannaccini G, Catena Dell'Osso M, Consoli G, Picchetti M, et al. Thermal balneotherapy induces changes of the platelet serotonin transporter in healthy subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31(7):1436-9.
206. Süt N. Hastalık maliyet analizi RAED Dergisi. 2012;4(1):24-8.
207. Satak F. İstanbul Erenköy Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Polikliniği Peloidoterapi Uygulamalarının Etkinliği. In: Mine Karagülle MZK, editor. XI Türk Kaplıca Tıbbi ve Balneoloji Kongresi Özetler Kitabı. Gaziantep2014. p. 47.

8. EKLER

Ek-1.1: Bilgilendirmiş Gönüllü Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

FİBROMYALJİ HASTALARINDA BALNEOLOJİK TEDAVİNİN UYKU VE KLİNİK SEMPTOMLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN KAN LEPTİN VE GHRELİN

DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİM İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Kas romatizması toplumda oldukça yaygın görülen bir hastalıktır. En sık yorgunluk uyku bozuklukları, baş ağrıları, barsak problemleri ve vücutta yaygın hassasiyetler gibi bulgularla seyreder. Nedeni tam olarak anlaşılamadığı için kesin bir tedavisi yoktur. İlaç tedavisi, kaplıca tedavisi, fizik tedavi yöntemleri, akupunktur gibi yöntemler tedavide kullanılmaktadır. Sıcak su banyosu ve sıcak çamur uygulamaları uyku bozuklukları ve diğer şikayetleri azaltmada etkilidir. Bu araştırmada kas romatizmalı hastalarda sıcak su banyosu ve sıcak çamur tedavisinin uyku bozuklukları ve diğer şikayetler üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Araştırma başlangıcında katılmayı kabul eden hastalar bilgisayar ortamında rastgele iki gruba ayrılacaktır. Birinci gruba İstanbul Üniversitesi Tıp fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı Balneoterapi Ünitesinde 10 gün (2 hafta, 5'er gün) boyunca 20 dakika 38 derece sıcak su banyosu, ardından sırt bölgelerine 45 derece sıcaklıkta 20 dakika çamur tedavisi uygulanacaktır. İkinci grubun ise polikliniğimizden takiplerine devam edilecek, araştırma süresi bitiminde ikinci gruba da ünitemizde aynı tedavi uygulanacaktır. Her iki gruptaki hastalar araştırma süresince ihtiyaç duyduklarında araştırmacının bilgisi dahilinde olmak koşuluyla ağrı kesici ilaç kullanabilecektir. Çalışma süresi kontrollerle birlikte üç ay olarak planlanmıştır. Tüm hastalardan çalışma öncesinde kendilerinin yanıtlayacağı klinik değerlendirme ölçeklerini doldurmaları istenecek ve kan örnekleri alınacaktır. Tedavinin bittiği gün ve tedavi bittikten 30 gün sonra tekrar klinik ölçekler doldurulacak ve kan verilecektir. Tedavi sırasında havuzun kenarında kaygan zemine bağlı düşmelerin olmaması için zemini kaygan olmayan terlik giyilmesi gerekmektedir. Tedavi süresince cilt, solunum yolu veya idrar yolu iltihabı gelişmesini önlemek için havuz suyunun temizliği için titizlik gösterilecektir. Tedavi sırasında yüksek sıcaklığa bağlı tansiyon düşüklüğü ve bayılma gerçekleşebilir. Bu gibi durumları önlemek ve gerçekleşirse müdahale edebilmek için balneoterapi ünitemizin sorumlu hemşiresi tedavi öncesinde ve tedavi süresince belli aralıklarla nabız ve tansiyon takiplerini yapacaktır. Gerektiğinde havuzda kalma süresi kısaltılabilecektir. Bu çalışmayla sıcak su banyosuyla sıcak çamur tedavisinin birlikte uygulamasının kas romatizmalı hastaların uyku bozuklukları ve diğer şikayetleri üzerindeki etkisinin gösterilmesi amaçlanmaktadır. Aynı zamanda kan değerlerindeki değişimler hastalığa neden olan mekanizmaların anlaşılmasına katkı sunabilir, böylece hastalığın tedavisinde gelişmeler sağlanabilir.

Araştırmaya katılmayı red etme hakkına sahiptir. İstediğiniz anda araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilebilir ya da araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde araştırma dışı bırakılabilirsiniz. Araştırmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılmanız veya çıkmanız halinde, hastalığınız ile ilgili tedavinizde kesinlikle bir aksama olmayacaktır. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyeceksiniz, ancak çalışma için size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Kimlik bilgilerinin kesinlikle gizli tutulacaktır. Sizden alınacak numuneler yalnızca adı geçen çalışmada kullanılacaktır.

Ek-1.2.: Bilgilendirmiş Gönüllü Olur Form

FİBROMYALJİ HASTALARINDA BALNEOLOJİK TEDAVİNİN UYKU VE KLİNİK SEMPTOMLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN KAN LEPTİN VE GHRELİN DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİM İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan);

- Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum
- İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum

Sayın Dr **Serap SERİNGEÇ KARABULUT** tarafından **İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı**’nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr **Serap SERİNGEÇ KARABULUT** , **İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı Çapa-05057242669** No’lu telefon ‘dan arayabileceğimi biliyorum.) Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının Adı-soyadı/ İmzası/ Tarih

Ek-2: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı**T.C.**

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAşTIRMALAR ETİK
KURULU**

Sayı: 1428**Tarih : 18.09.2014****Konu : Prof.Dr.Hatice GÜRDAL**

Sayın Prof.Dr.Hatice GÜRDAL Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji

İlgi :Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatolojinin 18/08/2014 gün ve 335 sayılı yazısı

Sorumlu araştırıcılığını üstlendiğiniz ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr.Serap SERİNGEÇ KARABULUT'un yürüteceği 2014/1200 dosya numaralı "Fibromiyalji Hastalarında Balneoterapi Uygulamasının Uyku Üzerine Etkisinin Kan Leptin Ve Ghrelin Düzeylerindeki Değişim İle ilişkisinin İncelenmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 08/08/2014 tarih ve 13 sayılı sayılı sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, ilgi yazınız üzerine çalışmanın isminin ; "Fibromiyalji Hastalarında Balneolojik Tedavinin Uyku ve klinik Semptomlar Üzerine Etkisinin Kan Leptin Ve Ghrelin Düzeylerindeki Değişim İle ilişkisinin İncelenmesi" olarak değiştirilmesi 12/09/2014 tarih ve 15 sayılı sayılı sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN

**İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı**

Ek-3: Sosyodemografik Veri Formu

Ad- Soyad :

Yaş:

Kilo:

Boy:

Bel çevresi:

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

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

Çocuk sayısı (varsa yaşları):

Meslek :

Çalışma durumu :

Madde kullanımı: Sigara () Alkol () Diğer ()

Aylık gelir (TL): <1000() 1000-2500 () 2500-4000 () 4000-6000 () >6000()

Evde yaşayan kişi sayısı :

Evde yaşayanlar : Yalnız () Sadece eşle () Eş ve çocuklarla()
Anne ve baba ile () Diğer ()

Yakınmaların süresi:

Tanı konma süresi:

Ek hastalık :

Geçirilmiş ameliyat öyküsü:

Kullanılan ilaçlar:

Memleket :

Aile Öyküsü :

Ek-4: Numaralandırılmış Vizüel Analog Skala (VAS)

*** Geçtiğimiz son 1 hafta içinde mevcut durumunuz nedeniyle ne kadar ağrı çektiniz?**

Lütfen ağrı şiddetinizi belirtiniz:

HİÇ	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	OLABİLECEK	
AĞRI	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	9.5	10	EN ŞİDDETLİ
YOK																						AĞRI

*** Hastalığınız ve mevcut sağlık durumunuzu göz önünde bulundurursanız şu anda kendinizi nasıl hissediyorsunuz?**

ÇOK	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	ÇOK	
İYİ	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	9.5	10	KÖTÜ

*** Doktorun Global Değerlendirmesi**

ÇOK	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	ÇOK	
İYİ	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	9.5	10	KÖTÜ

Ek-5: Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

Aşağıdaki soruları geçen hafta yaptıklarınızı düşünerek cevaplandırınız. Normalde yapmadığınız bir aktivite ise soruyu boş bırakınız.

1) AŞAĞIDAKİLERİ YAPABİLDİNİZ Mİ ?

	Her zaman	Çoğu zaman	Ara zaman	Hiç
a) Alışveriş	0	1	2	3
b) Çamaşır ve kurutma makinesi ile çamaşır yıkamak	0	1	2	3
c) Yemek hazırlamak	0	1	2	3
d) Elle bulaşık yıkamak/Yemek pişirmek	0	1	2	3
e) Halıyı elektrik süpürgesi ile süpürmek	0	1	2	3
f) Yatak yapmak	0	1	2	3
g) Birkaç blok yürümek	0	1	2	3
h) Arkadaş, akraba ziyareti	0	1	2	3
i) Bahçe işi	0	1	2	3
j) Araba kullanmak	0	1	2	3
k) Merdiven çıkmak	0	1	2	3

2) Geçen haftanın 7 gününün kaçında kendinizi iyi hissettiniz ?

1 2 3 4 5 6 7

3) Hastalığınız yüzünden geçen hafta kaç gün işe gidemediniz ? (Ev dışında işiniz yoksa bu maddeyi boş bırakınız.)

1 2 3 4 5 6 7

4) İşe gittiğiniz zaman hastalığınızın ağrı veya diğer belirtileri işinizi yapabilme yeteneğinizi ne kadar etkiliyor ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|

Hiç etkilemiyor

Çok fazla etkiliyor

5) Ağrınız ne kadar çok ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|

Hiç ağrı yok

Çok ciddi ağrı

6) Ne kadar yorgunsunuz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|

Hiç yorgunluk yok

Çok yorgun

7) Sabah uyandığınızda kendinizi nasıl hissettiniz ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|

Tam dinlenmiş uyandım

Çok yorgun uyandım

8) Ne kadar tutukluğunuz var?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|

Hiç tutukluk yok

Çok tutukluk var

9) Ne kadar gergin, sinirli veya endişeli hissettiniz ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|

Hiç gergin değil

Çok gergin

10) Kendinizi ne kadar deprese veya kötü hissettiniz ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|

Hiç deprese değil

Çok deprese

Ek-6: Health Assesment Questionnaire (HAQ) Ölçeği

HAQ (Health Assessment Questionnaire) Formu			
1-Ayakkabı bağlamak ve düğme ilikleme dahil olmak üzere giyinmek			
Hiç zorlanmadan (0)	Biraz zor (1)	Çok zor (2)	Yapamıyorum (3)
2-Saç yıkamak			
Hiç zorlanmadan (0)	Biraz zor (1)	Çok zor (2)	Yapamıyorum (3)
3-Koluğu olmayan dik bir sandalyeden kalkarken			
Hiç zorlanmadan (0)	Biraz zor (1)	Çok zor (2)	Yapamıyorum (3)
4-Yatağa yatıp, kalkarken			
Hiç zorlanmadan (0)	Biraz zor (1)	Çok zor (2)	Yapamıyorum (3)
5-Bıçakla et kesmek			
Hiç zorlanmadan (0)	Biraz zor (1)	Çok zor (2)	Yapamıyorum (3)
6-Dolu bir bardağı ağza götürmek			
Hiç zorlanmadan (0)	Biraz zor (1)	Çok zor (2)	Yapamıyorum (3)
7-Açılmamış karton bir süt kutusunu açmak			
Hiç zorlanmadan (0)	Biraz zor (1)	Çok zor (2)	Yapamıyorum (3)
8-Düz yolda yürümek			
Hiç zorlanmadan (0)	Biraz zor (1)	Çok zor (2)	Yapamıyorum (3)
9-Beş basamak inip çıkmak			
Hiç zorlanmadan (0)	Biraz zor (1)	Çok zor (2)	Yapamıyorum (3)
10-Tüm vücudunu yıkayıp kurulayabiliyor mu?			
Hiç zorlanmadan (0)	Biraz zor (1)	Çok zor (2)	Yapamıyorum (3)
11-Banyo yapabiliyor mu?			
Hiç zorlanmadan (0)	Biraz zor (1)	Çok zor (2)	Yapamıyorum (3)
12-Tuvalete gidip gelebiliyor mu?			
Hiç zorlanmadan (0)	Biraz zor (1)	Çok zor (2)	Yapamıyorum (3)
13-Başının üstündeki seviyede bulunan bir raftan 2-3 kilo kadar bir ağırlığı taşıyabiliyor mu?			
Hiç zorlanmadan (0)	Biraz zor (1)	Çok zor (2)	Yapamıyorum (3)
14-Yerde bulunan bir giysiyi eğilip alabiliyor musunuz?			
Hiç zorlanmadan (0)	Biraz zor (1)	Çok zor (2)	Yapamıyorum (3)
15-Araba kapılarını açabiliyor musunuz?			
Hiç zorlanmadan (0)	Biraz zor (1)	Çok zor (2)	Yapamıyorum (3)
16-Daha önce açılmamış bir kavanoz kapağını açabiliyor musunuz?			
Hiç zorlanmadan (0)	Biraz zor (1)	Çok zor (2)	Yapamıyorum (3)
17-Muslukları kapatıp açabiliyor musunuz?			
Hiç zorlanmadan (0)	Biraz zor (1)	Çok zor (2)	Yapamıyorum (3)
18-Evin dışındaki işleri, örneğin alışveriş yapabiliyor musunuz?			
Hiç zorlanmadan (0)	Biraz zor (1)	Çok zor (2)	Yapamıyorum (3)
19-Arabaya binip, inebiliyor musunuz?			
Hiç zorlanmadan (0)	Biraz zor (1)	Çok zor (2)	Yapamıyorum (3)
20-Elektrikli süpürge kullanabiliyor musunuz / ufak tefek bahçe işleri yapabiliyor musunuz?			
Hiç zorlanmadan (0)	Biraz zor (1)	Çok zor (2)	Yapamıyorum (3)

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

- A.**
0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
 1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
 2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
 3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.
- B.**
0. Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
 1. Gelecek hakkında karamsarım.
 2. Gelecekte beklediğim hiç bir şey yok.
 3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiç bir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- C.**
0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
 1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi geliyor.
 2. Geçmişime baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
 3. Kendimi tümüyle başarısız bir kişi olarak görüyorum.
- D.**
0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
 1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
 2. Artık hiç bir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
 3. Her şeyden sıkılıyorum.
- E.**
0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
 1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
 2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
 3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- F.**
0. Kendimden memnunum.
 1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
 2. Kendime çok kızıyorum.
 3. Kendimden nefret ediyorum.
- G.**
0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
 1. Zayıf yanlarım ya da hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
 2. Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum.
 3. Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum.
- H.**
0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
 1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor fakat yapamıyorum.
 2. Kendimi öldürmek isterdim.
 3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- I.**
0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.
 1. Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
 2. Çoğu zaman ağlıyorum.
 3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- J.**
0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.
 1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor yada sinirleniyorum.
 2. Şimdi hep sinirliyim.
 3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor

- K.** 0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.
1. Başkaları ile eskisinden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
2. Başkaları ile konuşma, görüşme isteğimi kaybettim.
3. Hiç kimseyle konuşmak, görüşmek istemiyorum.
- L.** 0. Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum.
1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
3. Artık hiç karar veremiyorum.
- M.** 0. Aynada kendime baktığımda bir değişiklik görmüyorum.
1. Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
2. Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum.
3. Kendimi çok çirkin buluyorum.
- N.** 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermek gerekiyor.
2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
3. Hiçbir şey yapamıyorum.
- O.** 0. Her zaman ki gibi iyi uyuyabiliyorum.
1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
- P.** 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
2. Yaptığım hemen her şey beni yoruyor.
3. Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
- R.** 0. İştahım her zaman ki gibi.
1. İştahım eskisi kadar iyi değil.
2. İştahım çok azaldı.
3. Artık hiç iştahım yok.
- S.** 0. Son zamanlarda kilo vermedim.
1. İki kilodan fazla kilo verdim.
2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
3. Altı kilodan fazla kilo verdim.
() Daha az yiyerek kilo vermeye çalışıyorum.
() Daha az yiyerek kilo vermeye çalışmıyorum.
- T.** 0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor.
2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
3. Sağlığım hakkında o kadar endişeleniyorum ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- U.** 0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme farketmedim.
1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
3. Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.
- V.** 0. Bana cezalandırılmışım gibi gelmiyor.
1. Cezalandırılabilceğimi seziyorum.
2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.

Ek-10: Uykusuzluk Şiddeti İndeksi**UYKUSUZLUK ŞİDDETİ İNDEKSİ**

1) Lütfen şu andaki (örn.son 2 hafta içinde) uykusuzluk probleminizin/problemlerinizin ŞİDDETİNİ değerlendiriniz.

	Hiç	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok şiddetli
a)Uykuya dalmakta güçlük	0	1	2	3	4
b)Uykuyu sürdürmekte güçlük	0	1	2	3	4
c)Çok erken uyanma problemi	0	1	2	3	4

2)Son zamanlardaki uyku düzeninizden ne kadar **memnunsunuz /memnuniyetsizsiniz?**

<u>Çok memnun</u>	<u>Memnun</u>	<u>Nötr</u>	<u>Memnun değil</u>	<u>Hiç memnun değil</u>
0	1	2	3	

3)Uyku probleminizin gün içindeki **işlevselliğinizi** (örn. Gün içinde tükenmişlik, işte/günlük uğraşlarda çalışma potansiyeli,konsantrasyon,hafıza,duygu durum,vb.) ne ölçüde **engellediğini** düşünüyorsunuz?

<u>Kesinlikle engelleyici değil</u>	<u>Biraz engelleyici</u>	<u>Oldukça engelleyici</u>	<u>Çok engelleyici</u>	<u>Çok fazla engelleyici</u>
0	1	2	3	4

4)Yaşam kalitenizin bozulması anlamında uyku probleminizin başkaları tarafından ne kadar **fark edilebildiğini** düşünüyorsunuz?

<u>Kesinlikle fark edilmez</u>	<u>Biraz fark edilebilir</u>	<u>Oldukça fark edilebilir</u>	<u>Çok fark edilebilir</u>	<u>Çok fazla fark edilebilir</u>
0	1	2	3	4

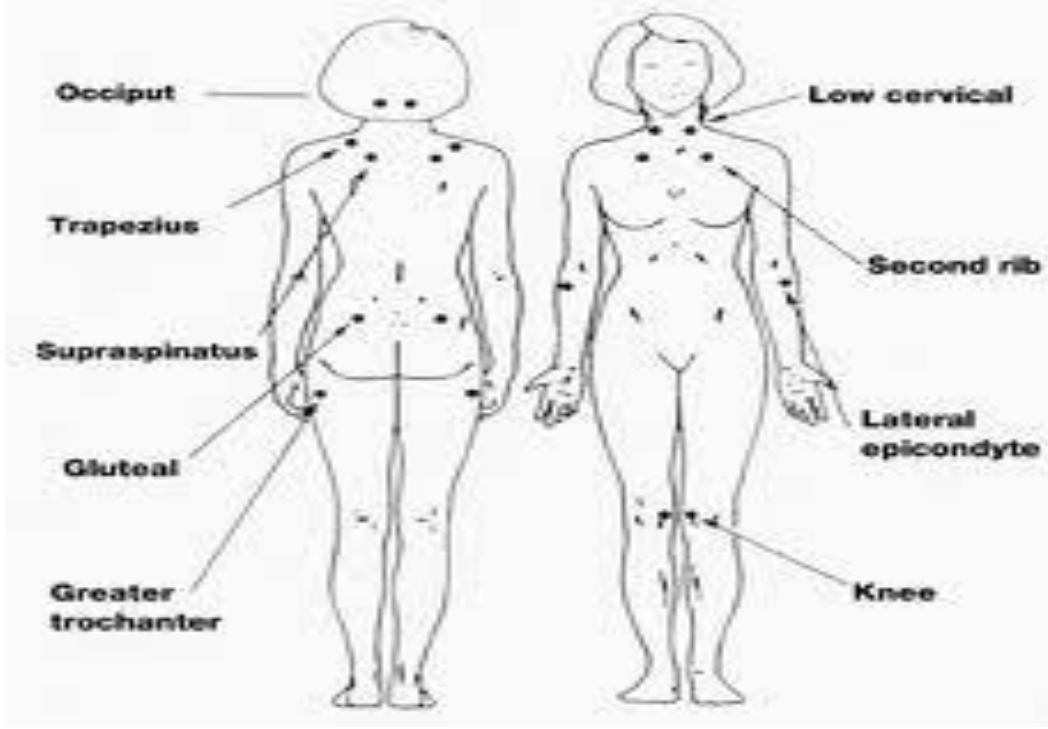
5)Son zamanlardaki uyku probleminiz sizi ne kadar **endişelendiriyor/ strese sokuyor?**

<u>Kesinlikle endişelendirmiyor</u>	<u>Biraz endişelendiriyor</u>	<u>Oldukça endişelendiriyor</u>	<u>Çok endişelendiriyor</u>	<u>Çok fazla endişelendiriyor</u>
0	1	2	3	4

Ek-11: Uyku Günlüğü

		1.GÜN	2.GÜN	3.GÜN	4.GÜN	5.GÜN	6.GÜN	7.GÜN
Sabah kalktığınızda doldurunuz	Tarih							
	- Dün gece yattığım saat - Bu sabah uyandığım saat							
	Dün gece uykuya dalmam ne kadar sürdü							
	- Dün gece ihtiyaç hariç uyanma sayım - Toplam uyanık geçirdiğim süre							
	Sabah kalktığımda; 1-Çok dinç hissettim 2-Hafif yorgun hissettim 3-Çok uykulu ve yorgun hissettim							
	Dün içtiğim kafeinli içeceklerin (çay, kahve ve kola gibi) sayısı ve içecekleri alma saatleri							
	- Dün kaç tane ağrı kesici aldığım - Aldığım ağrı kesicilerin isimleri - Ağrı kesicileri alma saatleri							
	- Dün gündüz saatinde uyudum mu - Toplam kaç saat							
	Dün gece uyandığımda yemek yeme							

Ek-12: Hassas nokta sayısı



HASSAS NOKTALAR	SAĞ	SOL
Occiput		
Trapezius		
Supraspinatus		
Gluteal		
Trokanter		
Alt servikal		
2. kaburga		
Lateral epikondil		
Diz		

Ek 13 : Peloid analiz raporu-1

Seite: 2 von 3
 Datum: 11.02.2015
 Auftrag: 15-00179
 Probenart: Materialprobe
 Bauvorhaben: CLADERM
 Probenbezeichnung: 15-00179-001: Heilerde

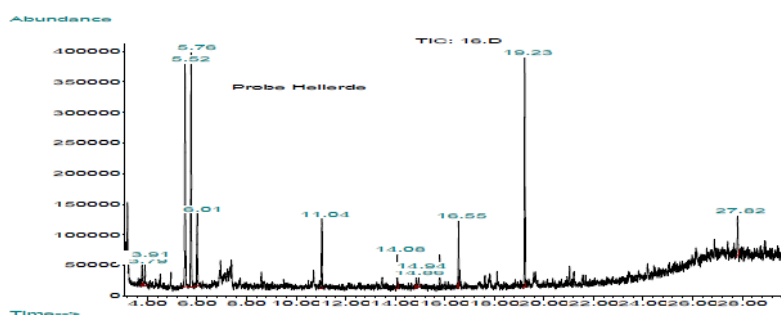


1. Allgemeine Untersuchungen (Organik/Mineralik)

Parameter	Einheit	Gehalt Probe 15-00179-001
Trockensubstanz	Ma %	39,6
Wassergehalt	Ma %	60,4
TOC	Ma% OS	0,135
TIC	Ma% OS	0,135
TC	Ma% OS	0,269

Der sehr niedrige TC zeigt, dass es sich bei der Probe um nahezu komplett mineralisches und dazu noch carbonatfreies (sehr geringer TIC) Material handelt.
 Der ebenfalls sehr geringe TOC scheint nach Auswertung des GC-MS-Screenings auch nur aus elementarem Kohlenstoff zu resultieren.

2. GC-MS-Screening (Aceton/Hexan-Extrakt der Probe)



Das TIC-Chromatogramm zeigt keine der Probe zuordenbare organische Verbindungen.
 Die im Chromatogramm ersichtlichen, gering intensiven Einzelpeaks sind Säulematerial bzw. sind auch im Blindwert enthalten.

Seite: 3 von 3

Datum: 22.01.2015
 Auftrag: 15-00179
 Probenart: Materialprobe
 Bauvorhaben: CLADERM
 Probenbezeichnung: 15-00179-001: Heilerde



3. RFA-Analyse - Ergebnis-Übersicht aus Prüfbericht des Fremdlabors:

Bezeichnung	Einheit	Gehalt Probe 15-00179-001
Natrium als Na_2O	Ma% OS	0,990
Magnesium als MgO	Ma% OS	8,714
Aluminium als Al_2O_3	Ma% OS	2,495
Silicium als SiO_2	Ma% OS	19,409
Phosphor als P_2O_5	Ma% OS	<0,008
Schwefel als SO_3	Ma% OS	<0,012
Kalium als K_2O	Ma% OS	0,131
Calcium als CaO	Ma% OS	0,475
Titan als TiO_2	Ma% OS	0,206
Mangan als MnO_2	Ma% OS	0,087
Eisen als Fe_2O_3	Ma% OS	5,545
Barium als BaO	Ma% OS	0,005
Chrom als Cr_2O_3	Ma% OS	0,131
Zirkonium als ZrO_2	Ma% OS	0,005
Zink als ZnO	Ma% OS	0,005

Die Hauptkomponenten sind Siliziumdioxid, Magnesiumoxid und Eisenoxid.

Ek-14: Peloid analiz raporu-2



İSTANBUL HALK SAĞLIĞI MÜDÜRLÜĞÜ
İSTANBUL 1 NO'LU HALK SAĞLIĞI LABORATUVARI

ANALİZ RAPORU

Konu : PELOİD ANALİZİ

Protokol No : 8184

Tarih : 15.10.2014

Sayfa 1/2

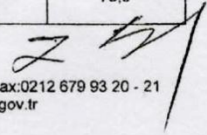
Rev. No: 0 0

MÜŞTERİ VE NUMUNE BİLGİLERİ	
Numunenin Geliş Sebebi	Kontrol İzlemesi
Numuneyi Gönderen Kurum/Kuruluş/Kişi	MUĞLA HALK SAĞLIĞI MÜDÜRLÜĞÜ MUĞLA
İlgili Yazı Tarihi ve Sayısı	27.08.2014 6913
Numunenin Alındığı Adres-Yer ve Tarih	KAYNAK
Numunenin Sahibi	EGEMİNERAL MADENCİLİK (MUHİTTİN AKYOL) BEŞKÖPRÜ MAH. 116 SOKAK NO:4 KAT 2 ORTACA/MUĞLA
Numunenin Adı/Cinsi-Markası/Üretici Firma	PELOİD
Numunenin Geliş Şekli ve Etiketli-Miktarı	1x5 KG mühürlü poşet içinde
Tutanak/Sözleşme Tarihi ve No-Mühür Durumu	27.08.2014 MÖHÜRLÜ
Makbuz / Dekont Tarihi ve No.	73661003
Numunenin Laboratuvara Geliş Tarihi ve Saati	28.08.2014 13:30
Analizin Başlama ve Bitiş Tarihi	29.08.2014 15.10.2014

ANALİZ SONUÇLARI						
İncelenen Parametreler	Birim	Metod / Cihaz	Tespit/Tayin Limiti (LOD/LOQ)	Analize Alındığı Tarih	Mevzuat (°) Değeri	Analiz Sonuçları
FİZİKSEL VE KİMYASAL PARAMETRELER						
Renk	---	ORGANOLEPTİK	---	29.08.2014		kahverengi
Koku	---	ORGANOLEPTİK	---	29.08.2014		kokusuz
Büyük Parçalar	---	FİZİKSEL	---	29.08.2014		Fazla Miktarda Büyük ve Küçük Taşlar Mevcut
Çöktürler	---	FİZİKSEL	---	29.08.2014		Yok
Homojenite	---	FİZİKSEL	---	29.08.2014		Homojen Değil
Kıvam	---	FİZİKSEL	---	29.08.2014		Kıvamlı Değil, Katı
Bitüminöz Maddeler	g/L	GRAVİMETRİK	---	29.08.2014		0
Çözülmüş Karbonhidratlar	g/L	GRAVİMETRİK	---	29.08.2014		0
Hemiselüloz, Selüloz	g/L	GRAVİMETRİK	---	29.08.2014		0
Hidrojen Sülfid	g/L	TİTRİMETRİK	---	29.08.2014		0,0066
Humik Asit	g/L	GRAVİMETRİK	---	29.08.2014		16,5
İnorganik Maddeler Toplamı	g/L	GRAVİMETRİK	---	29.08.2014		795,992
Lignin, Humin	g/L	GRAVİMETRİK	---	29.08.2014		73,9



Adres: 10011 Cad: Cinoğlu Çıkmaşı No:10 34020 Zeytinburnu / İSTANBUL Tel:0212 679 93 13 (4Hat) Fax:0212 679 93 20 - 21
Web Adresi: http:// www.istanbulhalksagligi.gov.tr Elektronik Posta: istanbul1.hsl@thsk.gov.tr
FR40-KYB/Rev.02/16.05.14





TC Sağlık Bakanlığı
İstanbul Halk Sağlığı
Müdürlüğü

İSTANBUL HALK SAĞLIĞI MÜDÜRLÜĞÜ
İSTANBUL 1 NO'LU HALK SAĞLIĞI LABORATUVARI

ANALİZ RAPORU

Konu : PELOİD ANALİZİ
Protokol No : 8184
Tarih : 15.10.2014

Sayfa 2/2

Rev. No: 0 0

MÜŞTERİ VE NUMUNE BİLGİLERİ	
Numunenin Geliş Sebebi	Kontrol İzlemesi
Numuneyi Gönderen Kurum/Kuruluş/Kişi	MUĞLA HALK SAĞLIĞI MÜDÜRLÜĞÜ MUĞLA
İlgili Yazı Tarihi ve Sayısı	27.08.2014 6913
Numunenin Alındığı Adres-Yer ve Tarih	KAYNAK
Numunenin Sahibi	EGEMİNERAL MADENCİLİK (MUHİTTİN AKYOL) BEŞKÖPRÜ MAH. 116 SOKAK NO:4 KAT 2 ORTACA/MUĞLA
Numunenin Adı/Cinsi-Markası/Üretici Firma	PELOİD
Numunenin Geliş Şekli ve Etiket-Miktarı	1x5 KG mühürlü poşet içinde
Tutanak/Sözleşme Tarihi ve No-Mühür Durumu	27.08.2014 MÜHÜRLÜ
Makbuz / Dekont Tarihi ve No.	73661003
Numunenin Laboratuvara Geliş Tarihi ve Saati	28.08.2014 13:30
Analizin Başlama ve Bitiş Tarihi	29.08.2014 15.10.2014

ANALİZ SONUÇLARI						
İncelenen Parametreler	Birim	Metod / Cihaz	Tespiti/Tayin Limiti (LOD/LOQ)	Analize Alındığı Tarih	Mevzuat (*) Değeri	Analiz Sonuçları
Mineral İçeriği (800 °C'de Kuru Maddede)	%	GRAVİMETRİK	---	29.08.2014		15,32
Organik Maddeler Toplamı	g/L	GRAVİMETRİK	---	29.08.2014		144
pH	pH Birimi	ELEKTROKİMYASAL	---	29.08.2014		8,5
Su İçeriği (Orjinal Örnek 105 °C'de)	%	GRAVİMETRİK	---	29.08.2014		16,8
Su Tutma Kapasitesi (105 °C)	%	GRAVİMETRİK	---	29.08.2014		71,74

Değerlendirme: Analiz sonuçları; mevzuat sınır değerleri bildirilen parametreler açısından, ilgili mevzuata uygundur.

Açıklamalar

IHL-1 de numune alma işlemi gerçekleştirilmez. Bu rapordaki sonuçlar ve görüşler yukarıda belirtilen numune için geçerlidir. Bu raporun herhangi bir bölümü tek başına kullanılamaz ve kısmen çoğaltılamaz. İmzasız ve mühürlü raporlar geçersizdir.

(1) : 24.07.2001 Tarihi ve 24472 Sayılı Resmi Gazetede Yayımlanan "Kaplıcalar Yönetmeliği"

Zeynep ÖGÜT
Gıda Mühendisi
Kimya Birim Sorumlusu

Tanju YAPICI
Kimya Mühendisi
Num.Kab. ve Rap.Birim Sorumlusu

ONAY
15.10.2014
Anıl Çağrı ÖZKILIÇ
İstanbul 1 Nolu Halk Sağlığı Laboratuvar Sorumlusu

Ek-15: Peloid bakteriyolojik analizi

 RSHMB	PELOİD BAKTERİYOLOJİK ANALİZ RAPORU		Kod No: R.04 / ÇSAM-07
			Sayfa No: 1/1
Birim/Bölüm	Çevre Sağlığı Araştırma Müdürlüğü/ Çevre Mikrobiyolojisi Kontrol ve Araştırma Laboratuvarı		
Sayı : B.10.1.RSH.0.00.00.10-140-7-601/ Konu: Peloid Analizi			
Protokol No	22871		
Rapor Tarih ve Sayısı	16.05.2008 / 601		
Gelen Yazının Tarih ve Sayısı	08.05.2008 / 7514		
Numuneyi Gönderen Kişi/Kurum/Kuruluş	Muğla Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü		
Numunenin Alındığı Adresi	Köyceğiz, Pınar Köyü, Killik Ovası Mevkii		
Numunenin Laboratuvara Geliş Tarihi	13.05.2008		
Numunenin Markası/İsmi	-		
Numunenin Cinsi	Peloid		
Numunenin Ambalaj ve Miktarı*	1 kavanoz, 5 kg.		
Numunenin Sahibi	Muhittin AKYOL		
Tutanak Tarih ve No-Mühür Varlığı	08.05.2008 / kurşun mühürlü		
Seri-Parti No ve Son Kullanma Tarihi	-		
Numunenin Tarif ve Özellikleri	Kokusuz		
Numunenin Geliş Sebebi	Bakteriyolojik Analiz		
Analizin Yapılış Tarihi	13.05.2008 / 16.05.2008		
İncelenen Parametreler		Yöntem	Analiz Sonuçları
Toplam Koliiform Bakteri	/100ml	MPN	0
<i>E.coli</i>	/100ml	MPN	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CFU/ml	SP	0
Toplam Koloni Sayısı		PP	5×10^3
<i>Candida albicans</i>	CFU/ml	SP	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	CFU/ml	SP	0
Değerlendirme :		Peloid numunesi, 21.04.2008 tarih ve 25793 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan yönetmeliğe göre incelenmiş olup, yukarıdaki sonuçlar bulunmuştur.	
Not: MPN (Most Probable Number), MF (Membran Filtre), PP (Pour Plate), SP (Spread Plate) * Çevre Sağlığı Araştırma Müdürlüğü'nün Numune Kabul Kriterleri Talimatına(Kod:İT.02/ÇSAM) uygun olarak kabul edilmiştir.			
Analizi Yapan Bio. Sema DÜRMÜŞ	Mik. Uzm. Yrdanur ŞENTÜRK Laboratuvar Sorumlusu		Bil. Uzm. Kırm. Müh. Hamza YILDIZ Çevre Sağlığı Araştırma Müdürü
Açıklama: Bu analiz sonuçları yalnızca test edilen numune için geçerlidir. Bu rapor RSHM'nın yazılı izni olmadan kısmen kopyalanıp çoğaltılamaz. İmzasız ve mühürlü raporlar geçersizdir.			
	Cemal Gürsel Caddesi No: 18 Sıhhiye/ANKARA Telefon : (0312) 458 20 00 Faks : (0312) 458 24 08 e-posta: bilgi@rshm.gov.tr Elektronik Ağ: www.rshm.gov.tr		
Form no: ARF.04/ÇSAM Form revizyon tarihi / no: 15.11.2007/01			

Ek-16: Peloidin radyoaktivite ölçüm ve analiz raporu

 TÜRKİYE ATOM ENERJİSİ KURUMU TURKISH ATOMIC ENERGY AUTHORITY ÇEKMECE NÜKLEER ARAŞTIRMA VE EĞİTİM MERKEZİ ÇEKMECE NUCLEAR RESEARCH AND TRAINING CENTER Yanımburgaz Mah. Nükleer Araştırma Merkezi Yolu, K.Çekmece, 34303 /İSTANBUL Tel: +90(212)4732600 Faks: +90(212)4732634 www.taek.gov.tr , cnaem@taek.gov.tr		
ANALİZ RAPORU Analysis Report		02612
		RAD - 698 05 - 08

Analizin yapıldığı laboratuvar Analysis laboratory	Radyoaktivite Ölçme ve Analiz Birimi – Gama Sayım Laboratuvarı
Numunenin geldiği ülke^(*) Origin of the sample	-
Beyanname numarası ve tarihi^(*) Declaration number and date	-
Giriş gümrüğünün adı^(*) The name of the customs of entrance	-
Analiz metodu veya şartnamesi Analysis method or any other specifications	Gama Spektrometri

^(*) Sadece ithal edilecek ürünler için yazılacaktır.
Only for import goods.

İstek No Order Number	Analiz Adı Name of the Analysis	Ölçüm Sonuçları (Bq/kg) Measurement Results (Bq/kg)	Ölçülebilir Minimum Değer (ÖMD) (Bq/kg) Minimum Detectable Level (MDL) (Bq/kg)
725	Cs-137	< 0.8	< 0.8
725	Cs-134	< 0.3	< 0.3
725	Ra - 226	18 ± 5	0.6
725	Th - 232	24 ± 3	6.0
725	K - 40	173 ± 45	3.7
Değerlendirme Evaluation			

Analiz sonuçları sadece deney yapılan numuncye aittir.
The analysis results relate only to the sample tested.

Beyan edilen genişletilmiş ölçüm belirsizliği, standart belirsizliğin, k=2 olarak alınan genişletme katsayısı ile çarpımı sonucunda bulunan değerdir ve %95 oranında güvenlilik sağlamaktadır.
The reported expanded uncertainty of measurement is stated as the standard uncertainty of measurement multiplied by the coverage factor k=2, which for a normal distribution corresponds to a coverage probability of approximately 95%.

Bu rapor, laboratuvarın izni olmadan kısmen kopyalanıp çoğaltılamaz. İmzasız, mühürlü ve hologramlı raporlar geçerlidir.
This report shall not be reproduced other than in full except with the permission of the laboratory. Testing reports without signature, seal and hologram are not valid.



26.05.2008
Tarih
Mühür

9. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Serap	Soyadı	Seringeç Karabulut
Doğ.Yeri	Berlin	Doğ.Tar.	19/04/1977
Uyruğu	TC.	TC Kim No	13979263482
Email	serapseringec@hotmail.com	Tel	+90(505)7242669

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez.Yılı
Lisans	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi	2001
Lise	İçel Mersin Anadolu Lisesi	1995

İş Deneyimi (sondan geçmişe doğru)

Görevi	Kurum	Süre (ay-yıl)
Tıpta Uzmanlık Öğrencisi	İTF Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji AD	Aralık 2011- Mayıs 2015
Pratisyen Hekim	Şişli Toplum Sağlığı Merkezi	Mayıs 2008-Aralık 2011
Tıpta Uzmanlık Öğrencisi	İÜ.Cerrahpaşa Tıp Fak. Patoloji AD	Ocak 2007- Mayıs 2008
Tıpta Uzmanlık Öğrencisi	Okmeydanı EAH. Patoloji	Kasım 2005- Ocak 2007
Pratisyen Hekim	Mardin Merkez 5 No'lu SO	Eylül 2001- Kasım 2005

Yabancı Dilleri

	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	Çok iyi	İyi	Çok iyi
Almanca	İyi	Orta	İyi