

Dermatolojide Balneo-Foto-Terapi

Balneo-Photo-Therapy In Dermatology

Şemsettin KARACA¹, Mustafa KULAÇ¹, Hüsna ÖZEL¹, Vural KAVUNCU²

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji¹ ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon²
Anabilim Dalları, Afyonkarahisar

ÖZET: Mineralli sular kimyasal ve fiziksel dinamizmle karakterize özel jeolojik şartlarda oluşmuş doğal solusyonlardır. Günümüzde, su tedavisi birçok ülkede uygulanmaktadır. Balneoterapi hastanın mineralli su içeren banyo veya havuzlarda tedavi edilmesini ifade eder. Mineralli sular moleküler konsantrasyon, kimyasal içerik, içerdiği farklı oligo-elementler, kapasite, sıcaklık, pH ve terapötik etki mekanizmaları gibi farklı fiziksel özellikleri ve kimyasal içeriklerine göre sınıflandırılırlar. Dünyada balneoterapi uygulanan yegane ve özel yerler, İsrail’de Ölüdeniz, Türkiye’de Kangal Balıklı Kaplıcası ve İzlanda’da Mavi Lagün’dür. Balneoterapi ile başarılı bir şekilde tedavi edilen önemli dermatolojik hastalıklar, psöriazis ve atopik dermatittir. Balneoterapiden fayda gören birçok hastalıkta etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Tedavi edici etkilerin, kimyasal, termal, mekanik ve immünomodülatör etkilerin bir araya gelmesinden kaynaklandığına inanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Balneoterapi, balneofototerapi

ABSTRACT: Mineral waters are natural solutions formed under specific geological conditions and characterized by a ‘chemico-physical dynamism’. Today, water therapy is being practiced in many countries. Balneotherapy involves immersion of the patient in mineral water baths or pools. The mineral waters may be classified according to their distinctive chemical components and physical properties, i.e. molecular concentration, chemical composition, presence of distinctive oligo-elements, capacity, temperature, pH, and its mechanisms of therapeutic action(s). Examples of unique and special places for balneotherapy in the world are the Dead Sea in Israel, the Kangal hot spring with fish in Turkey, and the Blue Lagoon in Iceland. The major dermatologic diseases that are frequently treated by balneotherapy with a high rate of success are psoriasis and atopic dermatitis. The mechanisms by which broad spectrums of diseases are alleviated by balneotherapy have not been fully elucidated. It is believed that the therapeutical effects are composition of chemical, thermal, mechanical, and immunomodulatory effects.

Key Words: Balneotherapy, Balneophototherapy

GİRİŞ

Dermatolojide su tedavi edici olarak uzun süredir kullanılmaktadır. Balneoterapi, spa terapisi veya hidroterapi, terapötik amaçlı termal su banyosu olarak tanımlanmaktadır. Spa kelimesi pınar anlamına gelen “espa”dan ya da Latince sudan gelen sağlık anlamına gelen “sanitas per aquas”dan türemiştir. Homerik zamanlarda banyolar temel olarak temizlenme ve hijyenik özellikleri için kullanılmıştır. Yunanlar doğal kaynaklar ve denizde banyo terapileri uygulamışlar, Romalılar mineral ve termal kaynaklara banyolar inşa etmişler ve özellikle paralı askerlerin tedavisi ve dinlenmesinde kullanmışlardır. Hippokrat tüm hastalıklarda vücut sıvılarının dengesiz-

liğinin altında yatan bir neden olduğunu ve dengenin yeniden sağlanması için banyo, terleme ve yürüme ve masajı içeren alışkanlık ve çevre değişikliğini tavsiye etmiştir. Roma’da çalışmış olan Asclepiodes (M.Ö.124) isimli Yunan hekim, genel hidroterapi ve içme kürlerini tanımlamış, banyoyu hem tedavi edici hem de koruyucu özellikleri nedeniyle önermiştir. Roma’da zamanla rahatlama ve zevk alanlarına dönüştürülen banyolar medikal tedavi için çok az kullanılır hale gelmişlerdir. Roma İmparatorluğunun 476’da çöküşü ile banyo kültürü itibarını kaybetmiş ve yasaklanmıştır. On üçüncü yüzyıldan sonra banyolar tekrar kullanılmaya başlanmıştır. On altıncı yüzyılda halk banyoları, sifiliz, lepra ve veba gibi hastalıkların bulaşma kaynakları olarak düşünülmüş ve tehlikeli olarak değerlendirilmişlerdir. Birkaç ünlü İtalyan doktor eski dünyanın medikal tedavilerini tekrar gündeme taşıyarak balneoterapiyi bir tedavi seçeneği olarak kabul ettirmişler; suların mineral içeriği, mineral kalitesi ve vücuda etkileri üzerinde durmuşlardır. On yedinci yüzyılda yeni banyo kültü-

rü İtalya'dan Avrupa'nın diğer bölgelerine yayılmış, 19. ve 20. yüzyılda ise mineral suların analizi yapılarak tıpta yaygın kullanımı amaçlanmıştır. Suyun bileşim ve ısısına dayalı özel tedaviler tanımlayan Priessnitz ve Kneipp balneoterapi ve hidroterapinin prensiplerini geliştirmişlerdir. Son on yılda mineral suların kullanımında büyük değişiklikler olmuş, özellikle birçok dermatolog ve romatolog tarafından banyonun medikal önemi kabul edilmiştir (1). Bununla birlikte balneoterapi hala dermatoloji ve romatolojide iyi tanımlanmış bir tedavi seçeneği haline gelmemiştir (2).

Mineral su ve çamurlar dermatolojik hastalıkların tedavisinde sık olarak kullanılırlar. Balneoterapi ile başarılı bir şekilde tedavi edilen başlıca dermatolojik hastalıklar psöriazis ve atopik dermatittir. Balneoterapi ayrıca akne vulgaris, alopesi areata, kontakt dermatit, dizhidrotik egzema, granülom anüler, iktiyozis vulgaris, liken planus, liken sklerotrofik, mikozis fungoides, nekrobiyozis lipoidika, palmoplantar keratozis, parapsöriazis, pitriazis rubra pilaris, pruritus, rozase, skleroderma, seboreik dermatit, sebopsöriazis, kronik ülserler, ürtikerya pigmentoza, vitiligo ve kserozis gibi birçok dermatolojik hastalıkta kullanılmaktadır (2).

Belirli jeolojik koşullarda oluşan doğal solüsyonlar olan mineral sular fizikokimyasal dinamik ile karakterizedirler. Mineral suların üç temel özelliği vardır; I) doğal bir kaynaktan köken alması, II) bakteriyolojik açıdan saf olması ve III) tedavi edici potansiyellerinin bulunması. Bunlar farklı kimyasal içerik ve fiziksel özelliklerine göre birçok şekilde sınıflandırılabilirler. Moleküler konsantrasyon, kimyasal bileşim, farklı oligo-element bulunuşu, kapasite, sıcaklık ve terapötik etki mekanizması tanımlamada esas alınan özelliklerden bazılarıdır (3).

Spa sularının içeriği ve fiziksel özellikleri farklılıklar gösterir. Kimyasal içeriğine göre tuzlu, sülfürlü, bikarbonatlı, sülfatlı, karbonik, arsenikli ve demirden zengin olabilirler. Konsantrasyonuna dayanılarak hipotonik, izotonik ve hipertonic olarak sınıflandırılabilirler. Sıcaklığına göre soğuk (20 °C altı), hipotermal (20-30 °C), termal (30-40 °C) ve hipertermal (40 °C üstü) olarak tanımlanırlar. Ayrıca kaynak suları radyoaktif de olabilirler. Dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan sular genellikle sülfür, hidrojen sülfid ve sülfatlardan zengin sulardır (2).

Balneoterapinin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Terapötik özelliklerinin kimyasal, termal, mekanik ve immünmodülatör etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir (2).

KİMYASAL ETKİLER

Kimyasal uyarım, mineral suların özel bileşimleri ile doğrudan ilişkilidir. İdeal tedavi cevabı için hangi elementin ve hangi konsantrasyonun gerekli olduğu henüz net değildir (2).

Sülfürlü sular çeşitli bileşimlerde sülfür ve diğer iyonlar ile sudan oluşurlar. Sülfür serbest ya da bağlı iyon olarak bulunabilir. Deride sülfür aktivitesinin, temel olarak sistein ve katabolitleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (2). Termal sülfürlü suların antiinflamatuar, keratoplastik ve anti-pruritik etkileri vardır. Sülfür epiderminin derin tabakalarında oksijen radikalleri ile de etkileşebilir. Oluşan sülfür ve disülfür hidrojen pentationik asit ($H_2S_5O_6$)₂ sülfürlü suların antifungal ve antibakteriyel etkilerinin kaynağı olabilir (4). Sülfürlü sular bu özellikleri nedeniyle enfekte bacak ülserleri, tinea versikolor, tinea korporis ve tinea kapitis tedavisinde de kullanılmaktadır (5).

Magnezyum, epidermal adenilat siklaz enziminin ve dolayısıyla cAMP yapımının hız sınırlayıcı faktörü olup, cAMP azalması ve cGMP artışı ise aşırı hücre proliferasyonuna yol açar (6). Konsantrasyonu 5×10^4 M olan magnezyumun, psöriazis patogeneğinde rol alan bazı poliaminlerin sentezini inhibe ettiği ve magnezyumun azalmasının psöriatik durumda iyileşme sağladığı gösterilmiştir (7). Magnezyumun antikarsinogenik etkileri de vardır. Yüksek konsantrasyonlarda Mg içeren dokularda düşük konsantrasyonlarda Mg içeren dokulara oranla kanser insidansı daha düşüktür. (8). Ayrıca Mg hücresel kalsiyum ile yarışmaya girerek vazodilatasyona neden olur ve bu yolla kan basıncını düşürür (9).

Psöriazisin Ölüdeniz tuzu ile balneoterapisinde eser elementlerin rolünün incelendiği bir çalışmada psoriatik olgulardaki tedavi öncesi boron, kadmiyum, lityum ve rubidyum ortalama düzeyleri kontrol grubuna oranla düşük, manganez düzeyi ise anlamlı olarak yüksek bulunmuş, Ölüdeniz suyu ile balneoterapi ortalama serum manganez düzeyini anlamlı olarak düşürmüştür. Serum manganez düzeyindeki azalma tedaviye cevap verenler ve vermeyenler arasında da anlamlı olarak farklıdır. Ayrıca Ölüdeniz suyu ile balneoterapi sonrası tedaviye cevap verenlerde ortalama lityum seviyesi azalmış, vermeyenlerde ise artmıştır. Psöriazis tedavisinde Ölüdeniz balneoterapisinin psöriazisteki etkinliğinde, manganez ve lityumun rol oynadığı düşünülmektedir (10).

Mineralli sular, çamur banyosu ya da Ölüdeniz suyunda bulunan eser elementlerin deriden absorpsiyonu immün sistemi etkileyebilir. Eser ele-

mentlerin sağlam deriden absorbe olması hakkında az sayıda kanıt vardır. Ölüdeniz banyosu sonrası psöriatik deride brom, rubidyum, kalsiyum ve çinko konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (11).

Oksijenize serbest radikaller protein, nükleik asit ve lipidlerde kimyasal ve yapısal değişiklikleri başlatabilir ve böylece hücre morfolojisi ve fonksiyonunda geçici veya kalıcı değişiklikler ortaya çıkabilir. Serbest radikal hasarını önlemede mineral suların etkili olabileceği iki çalışmada gösterilmiştir. Birincisinde insan kutanöz fibroblastlarında selenyumdan zengin mineral suların antioksidan aktivitesi gösterilmiştir. İkinci çalışmada ise ultraviyole B (UVB) ile indüklenen lipid peroksidasyonunun "La Roche Possay" suyu ile inhibe olduğu ve karsinogenez indüksiyon oranının yavaşlatıldığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar selenyum ve çinko oligo-elementlerinin serbest radikallere karşı savunma sistemlerinin güçlendirilmesinde etkili olduğunu ortaya koymuştur (3).

Esansiyel bir eser element olan selenyum yüksek dozlarda toksik olup hücre büyümesi ve DNA sentezini inhibe eder; düşük dozlarda ise DNA sentezi ve hücre büyümesini artırır (12). Selenyumun antioksidan, antiinflamatuvar, ultraviyole A (UVA) ve UVB'ye karşı koruyucu etkileri de vardır (13).

TERMAL ETKİLER

Suyun yüksek termal kapasitesi vardır. Termal stimülasyon vazodilatasyona neden olarak kan dolaşımını değiştirir ve kan basıncını düşürür. Kısa dönem termal stresin ağrıyı azalttığı bilinmektedir. Sıcak norepinefrin, kortizol ve büyüme hormonu salınımını artırır. Sauna banyosu sonrası plazma prolaktin düzeyinde 14 kat kadar artış rapor edilmiştir. Sıcakın analjezik etkileri beta endorfin konsantrasyonlarında artış ile açıklanabilir (14). Diğer taraftan 8 sağlıklı erkek gönüllüde boynun 34.5± 0.5 °C'de ısıtılmış musluk suyuna batırılması plazma beta endorfin, ACTH ve prolaktin düzeylerini süprese etmiştir (15). Beta endorfinler immünsistem fonksiyonlarında önemli rol oynarlar; örneğin lenfositler fonksiyon bozukluğuyla giden dermatolojik hastalıklarda IL-10 üzerinden iyi bilinen immünsüpresif etkileri vardır (16). Normalde merkezi sinir sisteminde (SSS) üretilen proopiomelanokortin, farklı uyarıların (sıcak su, UV gibi) etkisi ile insan keratinositlerinde üretilebilir ve salınabilir ki bu molekül çeşitli endorfinlerin prekürsürüdür. Mineral su banyoları ve çamur banyoları gibi farklı uyarıların etkisiyle, insan derisinin önemli miktarda opioid

peptidler salgılayabileceği ve ağrı eşiğini düzenleyebileceği öne sürülmektedir (3).

Hipertermi lenfatik dokuda immünsüpresif etkiler oluşturabilir, humoral ve hücrel immün cevabı azaltabilir. Sağlıklı kişilerde termal tedavi, hipotalamopitüiter adrenal aks düzensizliği ile dolaşımdaki beta endorfin ve ACTH seviyelerinde artışa ve serum kortizol seviyelerinde açıklanamayan bir azalmaya neden olur. T lenfopeni ve eozinopeni glukokortikoid aktivitenin azalmasından kaynaklanıyor olabilir (17).

Isının antiinflamatuvar etkisi de vardır. Deney hayvanlarında hipertermi ve lokal ısı uygulamasının kronik ve proliferatif inflamasyon gelişimini önlediği gösterilmiştir. Hiperterminin, granülositlerin hareket yetenekleri, fagositik, antimikrobiyal ve enzimatik aktiviteleri üzerine etkileri vardır. Hafif hipertermi (38-39 °C), granülositlerin lizozomal membranlarını destabilize eder, fagositik migrasyon ve bakterisidal etkileri uyarır. Termal uyarının tendon, fascia, eklem kapsülü gibi kollajen dokudan zengin yapıların esnekliğini artırıcı ve böylece eklem hareket genişliğinde iyileştirici etkileri vardır. Ayrıca hipertermi sinoviyal sıvı viskozitesini de azaltır (18).

MEKANİK ETKİLER

Balneoterapinin kas tonusu, eklem hareketliliği ve ağrı şiddeti üzerine yararlı etkileri olabilir. Özellikle hidromasaj ve basınçlı duş, artmış hidrostatik basınç sayesinde fizyolojik değişikliklere neden olabilir. Bunlar; artmış diürez ve natriürez, hemodilüsyon, artmış kardiyak output ve azalmış plazma immünglobülin ve romatoid faktör düzeylerini içerir (19).

İMMÜNOLOJİK ETKİLER

Mineral su ve çamurlardaki eser elementlerin deriden absorbe edilmesi sonucunda immün sistemin etkilenebileceği düşünülmektedir. Sülfürlü spa banyoları, kontakt dermatit, psöriazis ve atopik dermatit gibi immün aracılı bozukluklarda başarı ile kullanılmaktadır. Bu durum, sülfürlü mineral suların derideki immünregülasyonda rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Deriye mineral su uygulamanın yararlı etkileri, deride T lenfosit fonksiyonel alt gruplarının düzenlenmesi ile sitokinlerin sentez ve/veya salınımında artış ya da azalma ile ilişkili olabilir (2). Sülfürlü suyun atopik hastaların kanlarından sağlanan T hücrelerinde ve normal T hücrelerde proliferasyonu inhibe etme kapasitesi vardır (20).

Sülfürlü sular, Th1 lenfositlerde özellikle IL-2 ve IFN-gama yapımını ve/veya salınımını inhibe eder. Sülfürlü sular, primer olarak T lenfositlerin hafıza alt grubu üzerine etkilidir. Bu lenfositlerin proliferasyon, sitokin sentez ve salınımlarını inhibe ederler (2). Bazı termal sular atopik hastalarda bazofil degranülasyonunda azalmaya neden olabilir (21). Öludeniz tuzu ile tedaviyi takiben epidermal Langerhans hücrelerinde geri dönüşümsüz bir azalma olduğu görülmüştür. Diğer yandan dinlenmenin de immün sistem üzerine yararlı etkileri olduğu unutulmamalıdır (2).

DÜNYACA ÜNLÜ BALNEOTERAPİ MERKEZLERİ

KANGAL BALIKLI KAPLICASI, TÜRKİYE

Sivas'ın küçük bir ilçesi olan Kangal'ın 14 km kuzeyinde bulunur. 5 sıcak kaynak havuzundan oluşur. Ortalama su ısısı 35 °C, pH'sı 7.8'dir. Kaynak havuzlarında *Cyprinidae* ailesinden iki farklı tip balık yaşar; "Cyprinion macrostomus HECKEL, 1843; D IV 13-15. A III 7. linea laterale 41-42" ile "Gara rufa obtusa HECKEL, 1843; D III 7-9, A II 5, Linea Laterale 36-38". Bu balıklar sıradan bir morfolojik yapıya sahip olmakla birlikte, bu bölgedeki nehirlerde yaşayan aynı balık ailesinin diğer üyelerine göre daha kısırdırlar (4-14 cm). Suyun yüksek sıcaklığına rağmen bu havuzlarda yaşarlar. Havuzlardaki doğal yiyecek kıtlığı nedeniyle bu balıklar insan derisine saldırırlar ve kolay bir yiyecek kaynağı olan psöriatik lezyonların skuamalarını yerler. Skuamaların sürekli temizlenmesi UV'nin etkinliğini artırır ve pozitif fizyolojik bir durum oluşturur. Tedavi edici diğer faktörler kaplıcanın selenyum, magnezyum, bikarbonat içeriği ve havuzların jakuzi etkisidir (23).

Kangal Balıklı Kaplıcası'nda 3 hafta sonunda yaklaşık % 70 oranında tam tedavi sağlanmaktadır ve tedavi süresince ciddi bir yan etki görülmemiştir. Buradaki balneoterapide etkin olan faktörlerin bilimsel çalışmalarla desteklenmesi ile Kangal Balıklı Kaplıcası'nın psöriazis tedavisinde ileride önemli bir yer edineceği düşünülmektedir (24). Balıkların lokal hasara neden olması Koebner fenomeni pozitif olan hastalarda yeni lezyonların oluşması ile sonuçlanabilir (25).

Türkiye, yeryüzünde zengin yeraltı su kaynaklarına sahip ülkelerden biridir. Ege Bölgesi ve bu bölge içinde de özellikle Afyonkarahisar çok zengin kaynaklara sahiptir. Fakat ne yazık ki bu kaynakların klinik etkinliğini gösteren bilimsel çalışmalar sınırlı sayıdadır. Afyonkarahisar'daki kaplıca sularında yapılan çalışmalarda balneoterapinin diz osteoartritinde, su içi egzer-

sizlerinin de fibromyalji hastalarında tedavi alternatifi olacağı gösterilmiştir (26,27).

ÖLÜDENİZ, İSRAİL

Öludeniz İsrail'in güneyinde büyük Suriye-Afrika vadisinde bulunur. Deniz seviyesinin 400 metre altındadır ve dünyanın en tuzlu gölüdür. Özellikle dermatolojik ve romatolojik bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır (28). Öludeniz bölgesindeki spa terapi seçenekleri helioterapi (güneş maruziyeti), talassoterapi (Öludeniz suyunda banyo), balneoterapi (termomineral su banyosu ya da havuzlara dalma), peloterapi (ısıtılmış Öludeniz çamur terapisi) ve klimatoterapi (atmosfer, ısı, nem, basınç ve güneş ışınlarına dayalı terapi)dir (29,30).

Öludeniz spa terapisi ile en sık tedavi edilen hastalık psöriazistir. Daha sonra atopik dermatit ve vitiligo gelir. Ayrıca akne vulgaris, dizhidrotik egzema, liken planus, iktiyozis vulgaris, erken dönem mikozis fungoides, pitriyazis rubra pilaris, ürtikerya pigmentoza (erişkin tip), nekrobiyozis lipoidika, morfea, alopesi areata ve granülom anüleri içeren diğer deri hastalıklarında kullanılmaktadır (31).

Öludeniz'in tedavi edici özellikleri doğal faktörlere bağlanmaktadır. Bu faktörler arasında en önemli olanı mineral içeriğidir. Öludeniz suyu, başlıca bileşenleri potasyum klorid, magnezyum klorid, kalsiyum klorid ve sodyum klorid olan yaklaşık 320gr/L tuz içerir. Kuru ağırlığının %98'ini tuz oluşturur. Okyanus ile karşılaştırıldığında Öludeniz, kalsiyum, magnezyum, potasyum ve bromid açısından zengin ve sodyum, sülfat ve karbonat açısından fakirdir (28). Tuz ve mineraller okyanusta total konsantrasyonun %3'ünü oluştururken Öludeniz'de %33'ünü oluşturur. Öludeniz minerallerinin insan derisine penetrasyonu bilimsel olarak gösterilmiştir (11). Öludeniz'in mineralden zengin siyah çamuru bituminöz katran olarak bilinir ve terapotik etkileri yüksek mineral içeriği ve ısıyı koruyabilmesi ile ilişkilidir. Kan dolaşımını stimüle eder ve deriyi ölü epidermal hücrelerden temizler. Öludeniz üzerindeki kalın sis tabakası da minerallerden zengindir. Güçlü sedatif etkisi olan bromid inhalasyonu stresle ilişkili psöriaziste iyileşme sağlar (11). Öludeniz'de 4 hafta kaldıktan sonra serum brom düzeyinin 4 kat ve üstüne çıktığı gösterilmiştir (32).

Öludeniz psöriazis kliniğine başvuran kayıtlı 1448 psöriazisli hastada tedavi cevabı ve demografik özelliklerinin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada hastaların %88'inde %80-100 temizlenme ortaya çıkmıştır. Demografik verilerden cinsiyet, Öludeniz'den önceki tedavi, psöriazis için hospitalizasyon ve artrit hikayesiyle anlamlı bir iliş-

ki bulunmamıştır. Bununla birlikte Ölüdeniz'den olmayan hastalar İsraililerden daha iyi cevap vermişlerdir (33).

Ölüdeniz psöriazis terapisindeki klimatolojik faktörler atmosferin yüksek mineral içeriği (kalın sis, yüksek seviyede bromid içeriği), Ölüdeniz'in yüksek mineral konsantrasyonu, rahatlama ve hafifletilmiş UV ışınlarını içerir. Bu faktörlerin kombinasyonu güneş yanığı olmadan hastaların uzun dönem Ölüdeniz'de kalışına izin verir (28).

MAVİ LAGÜN, İZLANDA

Jeotermal tuzlu sular dünyada enerji üretimi için yaygın olarak kullanılmaktadır. İzlanda'da Reykjanes yarımadası üzerinde bulunan jeotermal alana 1976'da bir güç fabrikası kurulmuştur ve daha sonra fabrika kapatılarak Mavi Lagün oluşturulmuştur. 240 °C' su % 65 deniz suyu, % 35 taze su karışımıdır. Yüze pompalandığı sırada ısı 70 °C'e düşer. Soğutma sırasında su silikalar açısından süpersatüre olur ve silikalar tabana çökerek yumuşak beyaz bir çamur tabakası oluşturur (34). Silika çamuruyla psöriazis plakları ovalandığında abrazyon etki görülür. Lagün suyunun ortalama ısı 37 °C, pH'sı 7.5 ve tuz içeriği %2.5'dir. Mavi Lagün'deki dominant alg, *Leptolyngbya erebi var. thermalis* olarak bilinen mavi yeşil algdir. Bu alg dünyada başka herhangi bir yerde bulunmaz. UVB ile kombine edilen Mavi Lagün banyosu psöriaziste çok etkilidir. İzlanda'da yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada UVB terapisi ile termal Lagün banyosu ile kombine UVB terapisi karşılaştırılmış ve Lagün ile kombine UVB banyosunun yalnızca UVB terapisi alan kontrol grubundan anlamlı olarak daha iyi olduğu ve çok etkili bir tedavi olduğu görülmüştür.

Mavi Lagün'de banyo genel UV talassoterapi ile karşılaştırıldığında 3 farklılıktan bahsedilebilir: (1) Mavi Lagün'de silika parçacıkları ve mineralleri dünyanın diğer alanlarından farklıdır. (2) Buradaki mavi-yeşil alg dünyanın başka bir yerinde bulunmaz. (3) İzlanda'nın doğal güneşi kısa bir periyot dışında tedavi için uygun değildir (35).

Diğerleri

Avene termal suyu yüksek konsantrasyonda kalsiyum bikarbonat ve silisyum ile karakterize nötral pH'da kaynak suyudur. Atopik hastalarda kutanöz bazofil degranülasyonunda yol açtığı düşünülmektedir. Avene termal suyunun hassas derili hastalarda eritem, kaşıntı, skuam, yanma gibi bazı klinik bulgulara iyileşme sağladığı in vivo olarak gösterilmiştir.

La Roche Possay suyu kalsiyum bikarbonat, silisyum, çinko ve bakırla birlikte yüksek konsantrasyonda selenyum içerir. Langerhans hücrelerinin sitokin üretiminde süpresif aktivitesi vardır (3).

Salies de Bearn doğal tuzlu spa su kaynağıdır. Yüksek mineral içerikli ve magnezyumdan zengindir. Bromin ve lityumun da bulunduğu 26 kimyasal element içerir (36).

Leopoldine spa suyu sülfattan zengin hipotonik bir sudur. Leopoldine mineral suyunun antiinflamatuvar özellikleri iyi bilinmektedir ve bazı psöriazis, atopik dermatit ve seboreli hastalarda tedavi seçeneği olarak desteklenmektedir (37).

Macaristan dünyada termal suların en zengin olan yerlerden biridir. Budapeşte bu termal suların başkentidir. Macaristan kontrollü çalışmalarla etkinliği gösterilmiş termal suların medikal olarak kullanıldığı tek yerdir (38). Priessnitz ve Kneipp termal sular ve hidroterapi arasında ayırım yapmışlardır. Hidroterapide suyun yalnızca fiziksel özellikleri (suyun kaldırma gücü, direnç, ısı) kullanılırken termal suların ısı yanında mineral içeriği de önemlidir (39). Termal mineral su etkileri ve kompleks spa terapisi etkileri ayırt edilmelidir. Spa atmosferinin çevre değişikliği, psikoterapi ve tatil gibi plasebo etkileri gözardı edilmemelidir (38).

Balneoterapinin Kullanım Alanları: PSÖRIAZİS

Psöriazis, balneoterapinin en sık kullanıldığı dermatolojik bozukluktur. Psöriazis'de günlük Ölüdeniz banyosu ve güneş maruziyetinden oluşan Ölüdeniz terapisi çok etkilidir. (40). Balneoterapiye çamur sürülmesi ve sülfür banyolarının eklenmesi deri ve eklemde ortaya çıkan iyileşmeyi artırır. Generalize püstüler psöriazis ve eritrodermi dışında psöriazisin birçok çeşidi bu tedavi rejimine cevap verir (2).

Even-Paz ve arkadaşları Ölüdeniz spa terapisinde psöriazis üzerinde yararlı etkiler için temel faktörün güneş maruziyeti olduğu ve Ölüdeniz suyunun banyonun güneş ışınlarının etkilerini arttırdığını göstermişlerdir (41). Halevy ve arkadaşları çift kör kontrollü bir çalışma ile Ölüdeniz tuzu ve sofratuzu ile banyonun psöriazis üzerine terapotik etkilerini göstermişlerdir. Ölüdeniz suyu ile tedavi edilen hastalarda daha fazla yararlı etki olduğu görülmüştür (42). Psöriaziste Ölüdeniz spa tedavisinin kimyasal etkileri in vivo ve in vitro çalışmalarla ortaya konmuştur (2). Dört haftalık Ölüdeniz günlük banyosunu takiben psöriatik hastaların serumlarında bromine, rubidyum, kalsiyum ve çinko seviyelerinde anlamlı artışlar tespit edilmiştir. Ölüdeniz mineralle-

rinin psöriatik deriye normal deriden daha fazla penetre olduğu gösterilmiştir (11). Ölüdeniz solüsyonu ile tedavi edilen psöriatik hastalardan sağlanan keratinositlerde normal yapının korunduğu mineral içeriğinin ise arttığı rapor edilmiştir. (43,44). Bu veriler psöriatik hastalarda spa terapisinin tedavi edici etkilerinin hücre çoğalma ve farklılaşmasında rol oynayabilen Ölüdeniz minerallerine atfedilebileceğini desteklemektedir (45). Yüksek konsantrasyonda tuz solüsyonunda banyo psöriatik deride çeşitli kemotaktik ve proinflamatuvar mediatörlerin azalmasını sağlıyor olabilir (46-48).

Musluk suyu ya da tuzlu solüsyonlarda yapılan banyo UVB ışınlarına derinin hassasiyetini artırabilir (49,50). Ölüdeniz suyu özellikle magnezyum iyonlarından zengindir. Magnezyum iyonlarının Langerhans hücrelerinin antijen sunma kapasitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (51). Psöriazis tedavisinde tuzlu spa suyunun ve UVB terapisinin tek başına yada kombine etkilerinin araştırıldığı randomize kontrollü karşılaştırmalı bir çalışma yapılmıştır. Hastalar sadece spa suyu, sadece UVB ve ikisinin kombinasyonu ile tedavi uygulanan 3 gruba ayrılmıştır. Sadece UVB ve spa ile kombine UVB alan grupta etkinlik benzer olarak bulunmuştur (PASI skorunda %64 ve %55 azalma). Yalnızca spa suyu ile tedavi edilen grupta PASI değişikliği %29'dur. Bu sonuçlar yalnız başına spa suyunun minör terapatik etkileri olduğunu gösterir. Önemli rol doğal yada yapay UV ışınlarına atfedilmektedir (36). Ölüdeniz klimatoterapisinin psöriazisli hastalarda uzun dönem remisyon sağladığı gösterilmiştir. Psöriazisli 100 hastada yapılan prospektif bir çalışmada Ölüdeniz'de 4 haftalık tedavi sonunda, hastaların %75 inde tam temizlenme elde edilmiştir. Bunların %68'inde 4 ay sonunda, %43'ünde 6 ay sonunda, %10'unda 8 ay sonunda remisyonun hala devam ettiği görülmüştür (52).

Psöriazis tedavisinde balıklı Kangal Kaplıcası'nın etkileri araştırılmıştır. Özçelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 87 psöriazisli hastada ilk muayanedeki PASI skoru tedavi sonrası 3,6,9,12,15 ve 21. günlerle karşılaştırılmış ve anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Daha önce bu kaynakta tedavi edilen hastalarda basit bir anketle rekürrens değerlendirilmiş ve topikal steroidlerle karşılaştırıldığında daha önce Kangal'da tedavi edilen hastalarda daha uzun bir remisyon periyodu olduğu görülmüştür (23).

Psöriazisde Leopoldine spa suyunun etkinliğinin araştırıldığı karşılaştırmalı bir çalışmada bir kol Leopoldine spa suyu diğer kol çift distile suya batırıldıktan sonra her iki kol 60 dk güneşe maruz bırakılmış. Leopoldine spa suyu ile tedavi edilen kol için ortalama PASI iyileşme skoru %85.9 iken çift distile su ile tedavi edilen kolda %50.5 olduğu saptanmış-

tır. İmmünohistokimyasal incelemeler Leopoldine spa suyu ile tedavi öncesi ve sonrası alınan kutanöz örnekler arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Epidermal CD4+ ve CD8+ T lenfosit ve CD1a+ Langerhans hücre sayısında anlamlı azalma görülmüştür. Epidermal keratinositlerde ICAM 1 ve IL-8 ekspresyonu ve dermal CD4+ ve CD8+ T lenfosit ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir. Bu veriler, psöriazisli hastaların lezyonlu derisinde Leopoldine mineral suyunun potansiyel antiinflamatuvar etkilerini göstermektedir (53).

Plak psöriaziste PUVA terapisi için 8-MOP'nin banyo suyu ile ya da oral verilmesinin karşılaştırıldığı bir çalışmada banyo-PUVA kullanıldığında total UVA dozunun anlamlı olarak düştüğü gösterilmiştir. Banyo-PUVA için oral PUVA'da kullanılan total UVA dozunun yalnızca %50'si gerekmiştir. Banyo PUVA'nın en az oral PUVA kadar, ya da daha fazla etkili olduğu bulunmuştur ve banyo-PUVA hastaların çoğu tarafından tercih edilmiştir (54).

ATOPIK DERMATİT

Atopik dermatitin kuru fazında uygulanan banyo nemlendirici uygulamak için deriyi hazırlayabilir. Akut alevlenmede ilk olarak farmakolojik tedavi verilmelidir (55). Japonya'daki Kusatsu Kaplıcası'nın suyu kullanılarak yapılan balneoterapinin refraktör atopik dermatit vakalarında akut alevlenme semptomlarını kontrol ettiği rapor edilmiştir (56). Bu tedavinin yan etkileri yoktur. Sıcak kaynak suyunun atopik dermatit akut alevlenmesi sırasında kutanöz Stafilokok aureus enfeksiyonuna karşı etkili olduğu düşünülmektedir. Çünkü bu organizmaların balneoterapi sırasında deri yüzeyinden tamamen kaybolduğu ya da sayılarının azaldığı bulunmuştur (57). Bu sıcak kaynak suyunun bakterisidal aktivitesi asidik su içinde manganez ve iyod iyonlarının bir arada bulunmasına bağlanmaktadır (58).

Son zamanlarda Ölüdeniz'de atopik dermatit üzerine spa terapisinin tedavi edici potansiyeli için kanıtlar sağlayan iki klinik çalışma yapılmıştır. Ölüdeniz bölgesinde geçirilen ilk haftada kaşıntı azalmış, 4-6 hafta kaldıktan sonra, 1408 hastanın %90'ında lezyonlarda tam temizlenme kaydedilmiştir. İlkbahar ve yaz dönemlerinde kış ve sonbahar ile karşılaştırıldığında iyileşen hasta yüzdesinin daha fazla olduğu görülmüştür (31). Ölüdeniz klimatoterapisinin 18'i çocuk 38'i erişkin toplam 56 atopik dermatitli hastada etkinliği rapor edilmiştir. Klimatoterapi günlük maksimum 3-4 saat güneş maruziyeti ve dilüe Ölüdeniz suyu ya da tatlı su ile günde 2 kez 20 dakika banyodan oluşmaktadır.

Nemlendiricilerin kullanımı serbesttir. Klimatoterapi sonunda deri lezyonlarında anlamlı bir iyileşme ortaya çıkmıştır. Kaşıntı ve uyku bozukluğunda azalma elde edilmiştir (59).

VİTİLİGO

Ölüdeniz klimatoterapisi ile tedavi edilen 102 vitiligo hastanın %11'inde total ya da total'e yakın repigmentasyon, %82.3'ünde anlamlı repigmentasyon, %6.4'ünde parsiyel repigmentasyon elde edilmiş ve hastaların %1'inde değişiklik olmadığı görülmüştür (60).

AKNE

Püstüller fazda uygun farmakolojik tedavi verilmez. Bu dönemden sonra sıcak su ile tedaviyi takiben çamurlu yüz maskelerinin yararlı olduğu rapor edilmektedir (55). Dermatolojide sülfürlü sular akneyi de içeren birçok farklı hastalıkta önerilmektedir. Sülfürlü suların tedavi edici etkileri sülfürün keratolitik etkileri ile ilişkilidir (61,62). Ölüdeniz bölgesinde tedavi edilen 86 akne vulgarisli hastanın klinik incelemesinde anlamlı iyileşme görülmüştür (31).

PRURİTUS

Termal sularda yapılan banyo, kaşıntının birçok tipini azaltabilir ve özellikle senil formda etkilidir. Bu hastalarda bazı suların antiseptik özelliklerinden de faydalanılabilir (55).

LİKEN RUBRA PLANUS

Banyo ile kombine terapiler uygulanabilir. İklim ve çevre ile sağlanan psikolojik destek karmaşık ve uzun bir tedavisi olan bu hastalarda önemlidir (55).

ROZASE

Yüksek basınçlı sular epidermisi erode eder. Epidermisin tekrar oluşmasıyla eritem ve telenjektazilerin azaldığı gösterilmiştir (55).

SEBOREİK DERMATİT

Mantarlar, seboreik dermatit patogeneğinde rol oynarlar. Ölüdeniz'de banyo, tüm kalıcı florayı elimine eder ve takiben seboreik durumda iyileşme ortaya çıkabilir (63).

İKTİYOZ

Büyük miktarda sodyum klorür içeren banyolar, iktiyozisde çok yararlıdır. Balneoterapi, güneş ışını, fototerapi, diğer lokal ve sistemik terapilerle kombine edilebilir (2).

Balneoterapi ve Klimatoterapinin Kontrendikasyonları ve Yan Etkileri

SLE ve diğer güneşle alevlenen dermatozlar, deri kanserleri, akut deri enfeksiyonları ve immün yetmezlik durumlarında klimatoterapi uygulanmaz. Ciddi psikiyatrik bozukluklar, akut alkolizm, epilepsi ve kardiyak bozukluklar genel kontrendikasyonlardır. Ciddi variköz venler, iyileşmeyen yaralar ve mineral banyo hipersensitivitesi balneoterapinin kontrendikasyonlarıdır. Klimatoterapinin yan etkileri temel olarak güneş yanığı ve diğer fotosensitif reaksiyonlardır (%5-8.2) (31).

Balneoterapi eklem ağrısı ve yorgunluk şeklinde ortaya çıkan termal reaksiyona neden olabilir (30). Mineral su reaksiyonu özellikle 5-8 banyo sonrasında lökosit sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızında yükselmeye birlikte ortaya çıkan yorgunluk ve halsizlikten oluşur. Bu reaksiyon 5-10 banyo sonrasında geçer (38).

Klimatoterapi ile görülen yan etkiler genellikle minördür ve kolay düzelir. Hafif güneş yanığı, fotosensivite, herpes simpleks ve follikülit gibi enfeksiyonlar rapor edilmiştir (29). Bununla birlikte deri yaşlanması ve deri kanseri riskinde artış gibi uzun dönem potansiyel yan etkiler gözardı edilmemelidir. Uzun dönem yan etki riski Ölüdeniz'de özellikle UVB ışınlarının zayıflamış olması nedeniyle daha düşük olabilir (64).

Tedavi edici etkileri sınırlı olsa bile balneoterapi alternatif terapi olarak görülebilir ve fototerapi ya da sistemik terapinin kontrendike olduğu vakalarda kullanılabilir (36). Her bir hastalık için ideal tedavi seçeneği, ideal tedavi protokolü (doz, frekans, süre, yardımcı tedavi), bireysel kabul edilebilirlik ve uzun dönem yan etkilerin belirlenmesi gerekmektedir. Spa terapisinde tedavi prensipleri için gereken değişkenler deri tipi, hastalık tipi, ciddiyeti, süresi, deri kanseri hikayesi, kimyasal fotosensivite, birlikte bulunan hastalıklar, ilaç veya alkol alımı, emosyonel durum, çeşitli tedavilere cevaplar ve güneş UV ışınlarının ölçülmesini içerir (30).

KAYNAKLAR

1. Tubergen A, Linden S. A brief history of spa therapy. *Ann Rheum Dis*, 2002; 61: 273-275.
2. Matz H, Orion E, Wolf R. Balneotherapy in dermatology. *Dermatol Ther*, 2003; 16: 132-140.
3. Gherstich I, Freedman D, Lotti T. Balneology today. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2000; 14: 346-348.

4. McMurtry CW. Dermatologic therapeutics: sulfur. *J Cutan Dis*, 1913; 322: 399–408
5. Parish LC, Witkowski JA. Dermatologic balneology: the American view of waters, spas, and hot springs. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1994; 3: 465–467.
6. Vorhees JJ, Duell EA. Imbalanced cyclic-AMP and cyclic GMP levels in psoriasis. *Adv Cyclic Nucleotide Res*, 1975; 5: 735-738.
7. Lowe NY, Breeding Y, Russel D. Cutaneous polyamines in psoriasis. *Br J Dermatol*, 1982; 107: 21–26.
8. Blondell JM. The anti-carcinogenic effect of magnesium. *Med Hypotheses*, 1980; 6: 863–871.
9. Shani J, Kushelevsky AP, Harari M, Even-Paz Z. Sustained decreased of blood pressure in psoriatic patients during treatment at the Dead Sea. *Pharmacol Res*, 1995; 31: 355–359.
10. Halevy S, Giryes H, Friger M, Grossman N, Karpas Z, Sarov B, Sukenik S. The role of trace elements in psoriatic patients undergoing balneotherapy with Dead Sea bathsalt. *Isr Med Assoc J*, 2001; 3: 828-832.
11. Shani J, Barak S, Levi D, et al. Skin penetration of minerals in psoriatics and guinea pigs bathing in hypertonic salt solutions. *Pharmacol Res Commun*, 1985; 17: 501–512.
12. Medina D. Selenium and murine mammary tumorigenesis. In: Cohen R, ed. *Diet, nutrition and cancer: a critical evolution*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1986:23–42.
13. Moysan A, Morliere P, Marquis L, et al. Effects of selenium on UVA-induced lipid peroxidation in cultured human skin fibroblasts. *Skin Pharmacol*, 1995; 8: 139–148.
14. Jezora D, Vigas M, Tatar P, Jurcovicora J, Palat M. Rise in plasma beta-endorphin and ACTH in response to hyperthermia in sauna. *Horm Metab Res*, 1985; 17: 693–694.
15. Coruzzi P, Ravanetti C, Musiari L, Biggi A, Vescovi PP, Novarini A. Circulatory opioid peptides during water immersion in normal men. *Clin Sci*, 1988; 74: 133–136.
16. Dubois M, Pickar D, Roth YF, et al. Surgical stress in humans accompanied by an increase in plasma betaendorphin immunoreactivity. *Life Sci*, 1981; 29: 1249–1251.
17. Cozzi F, Lazzarin P, Todesco S, Cima L. Hypothalamicpituitary adrenal axis dysregulation in healthy subjects undergoing mud-bath application [letter]. *Arthritis Rheum*, 1995; 38: 724–725.
18. Sukenik S, Abu-Shakra M, Flusser D. Balneotherapy in autoimmune disease. *Isr J Med Sci*, 1997; 33: 258–261.
- 19.- O'Hare JP, Heywood A, Summerhayes C, et al. Observation on the effects of immersion in bath spa water. *Br Med J*, 1985; 291: 1745–1751.
20. Valitutti S, Costellino F, Musiani P. Effect of sulphurus “thermal” water on T lymphocytes proliferative response. *Ann Allergy*, 1990; 65: 463–468.
21. Morimoto C, Letin NL, Distaso JA, et al. The isolation and characterization of the human suppressor inducer T cell subset. *J Immunol*, 1985; 134: 1508-1512.
22. Gruner S, Zwirner A, Boonen H, et al. Effect of treatment with salt from the Dead Sea (Tomesa therapy) on epidermal Langerhans cells—a clinical study. *Hautartz*, 1990; 65: 1146–1151.
23. Ozcelik S, Polat HH, Akyol M, Yalcin AN, Ozcelik D, Marufihah M. Kangal hot spring with fish and psoriasis treatment. *J Dermatol*, 2000; 27: 386–390.
24. Ozcelik S, Akyol M. Psoriyazisde balneoterapi ve alternatif tedaviler (Sivas Kangal Balıklı Kaplıcası). *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2005;1: 89-94.
25. Kürçüoğlu N, Öz G. Psoriasis and the Doctor Fish. *The Lancet*, 1989; 9: 1394.
26. Evcik D, Kavuncu V, Yeter A, Yiğit İ. Comparison of balneotherapy, paleidotherapy and hot pack in patients with knee osteoarthritis. 5th Mediterranean Congress of Physical and Rehabilitation Medicine. Sep. 30th-Oct 04th Antalya, Turkey.
27. Evcik D, Pusak H, Kavuncu V, Geçici O. Fibromyalji sendromu olan hastalarda su içi egzersiz programının etkinliği. 20. Ulusal Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongresi, 22-25 Haziran 2005, Bodrum, Türkiye.
28. Even-Paz Z, Shani J. The Dead Sea and psoriasis. *Int J Dermatol*, 1989; 28: 1–9.
29. Even-Paz Z. Dermatology at the Dead Sea spas. *Isr J Med Sci*, 1996; 32: 11-15.
30. Halevy S, Sukenik S. Different modalities of spa therapy for skin diseases at the Dead Sea area. *Arch Dermatol*, 1998; 134:1416-1420
31. Shani J, Seidel V, Hristakieva E, Stanimirovic A, Burdo A, Harari M. Indications, contraindications and possible side effects of climatotherapy at the Dead Sea. *Int J Dermatol*, 1997; 36: 481–492.
32. Shani J, Barak S, Ram M, et al. Serum bromine levels in psoriasis. *Pharmacology*, 1982; 25: 297–307
33. David J, Abels MD, Theodore Rose MA, Jacob E, Bearman Ph D. Pharmacology and therapeutics treatment of psoriasis at a dead sea dermatology clinic. *Int J Dermatol*, 1995; 33: 134-137
34. Hauksson T, The chemical composition of thermal ground water and heated freshwater. Orkustofnun (National Energy Authority of Iceland) 1980 Report OS-800023/JHD-12,1-38 (Icelandic)

35. Olafsson JH, Sigurgeirsson B, Palsdottir R. Psoriasis treatment: bathing in a thermal lagoon combined with UVB, versus UVB treatment only. *Acta Derm Venereol*, 1996; 76: 228-230.
36. Leaute-Labreze C, Saillour F, Chene C, Cazenav C, Luxey-Bellocq M, Sanciaume C, Toussaint JF, Taieb A. Saline spa water or combined water and UVB for psoriasis vs conventional UVB. *Arch Dermatol*, 2001; 137:1035-1039.
37. Ghersetich I, Lotti T. Immunologic aspects: Immunology of mineral waters SPAs. *Clin Dermatol*, 1996; 14: 665-673.
38. Bender T, Balint PV, Balint GP, Van Tubergen A, Van der Linden S. A brief history of spa therapy. *Ann Rheum Dis*, 2002; 61: 949.
39. Van Tubergen A, Van der Linden S. A brief history of spa therapy. *Ann Rheum Dis*, 2002; 61: 273-275.
40. Sukenik S, Giryes H, Halevy S, Neumann L, Flusser D, Buskila D. Treatment of psoriatic arthritis at the Dead Sea. *J Rheumatol*, 1994; 21: 1305-1309.
41. Even-Paz Z, Gumon R, Kipnis V, Ables DJ, Efron D. Dead Sea sun versus Dead Sea water in the treatment of psoriasis. *J Dermatol Treat*, 1996; 7: 83-86.
42. Halevy S, Giryes H, Friger M, Sukenik S. Dead sea bath salt for the treatment of psoriasis vulgaris: a double blind controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1997; 9: 237-242.
43. Shani J, Even-Paz Z, Avrach WW, et al. Topical replacement therapy of psoriasis by Dead Sea salts, evaluated by scanning electron microscopy and X-ray fluorescence. *Dermatosen*, 1991; 39: 49-55.
44. Shani J, Tur E, Wald E, et al. Computerized morphometry of psoriatic keratinocytes after bathing in the Dead Sea bath solutions. *J Dermatol Treat*, 1993; 4: 195-198.
45. Petrini M, Vaglini F, Carulli G, Azzara A, Ambrogi F, Bertelli A. Effects of lithium and rubidium on the differentiation of mononuclear cells. *Int J Tissue React*, 1986; 8: 391-392.
46. Gruner S, Zwirner A, Boonen H, et al. Effect of treatment with salt from the Dead Sea (Tomesa therapy) on epidermal Langerhans cells—a clinical study. *Hautartz*, 1990; 65: 1146-1151.
47. Wiedow O, Wiese F, Christophers E. Lesional elastase activity in psoriasis: diagnostic and prognostic significance. *Arch Dermatol Res*, 1995; 287: 632-635.
48. Wiedow O, Wiese F, Streit V, Kalm C, Christophers E. Lesional elastase activity in psoriasis, contact dermatitis, and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 1992; 99: 306-309.
49. Boer J, Schothorst AA, Boom B, Hermans J, Suurmond D. Influence of water and salt solutions on UVB irradiation of normal skin and psoriasis. *Arch Dermatol Res*, 1982; 273: 247-259.
50. Schempp CM, Blumke C, Schopf E, Simon JC. Skin sensitivity to UV-B radiation is differentially increased by exposure to water and different salt solutions. *Arch Dermatol*, 1997; 133: 1610.
51. Schempp CM, Dittmar HC, Hummler D, et al. Magnesium ions inhibit the antigen-presenting function of human epidermal Langerhans cells in vivo and in vitro. Involvement of ATPase, HLA-DR, B7 molecules, and cytokines. *J Invest Dermatol*, 2000; 115: 680-686.
52. Shani J, Harari M, Hristakieva E, Seidel V, Bargiyora J. Dead sea climatotherapy versus other modalities of theratment for psoriasis: comparative cost effectiveness. *Int J Dermatol*, 1999; 38: 252-262.
53. Tsourelis-Nikita E, Menchini G, Ghersetich, Hercogova J. Alternative treatment of psoriasis with balneotherapy using Leopoldine spa water. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2002; 16: 260-262.
54. Cooper EJ, Herd RM, Priestley GC, Hunter A. A comparison of bathwater and oral delivery of 8-methoxypsoralen in PUVA therapy for plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 2000; 25: 111-114.
55. Andreassi L, Flori L. Mineral water and spas in Italy. *Clin Dermatol*, 1996; 14: 627-632.
56. Inoue T, Inoue S, Kubota K. Bactericidal activity of manganese and iodide ions against *Staphylococcus aureus*: a possible treatment for acute atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*, 1999; 79: 360-362.
57. Kubota K, Machida I, Tamura K, et al. Treatment of refractory cases of atopic dermatitis with acidic hot spring. *Acta Derm Venereol*, 1997; 77: 452-454.
58. Celerier P, Richard A, Litoux P, Dreno B. Modulatory effects of selenium and strontium salts on keratinocyte-derived inflammatory cytokines. *Arch Dermatol Res*, 1995; 287: 680-682.
59. Giryes H, Friger M, Sarov B. Treatment of atopic dermatitis in the Dead Sea area: biology and therapy of inflammatory skin diseases. *International Symposium at the Dead Sea: Nov 2-6, 1997; Dead Sea, Israel.*
60. Seidel V, Hristakeive E, Harrari M. Climatotherapy of vitiligo at the Dead Sea. *Dtsch Dermatol*, 1994; 42:144-161
61. Miller HE. Colloidal sulphur in dermatology. *Arch Dermatol Syphil*, 1935; 31: 516-525.
62. Hjorth N. Traditional topical treatment of acne. *Acta Derm Venereol (Stockh)*, 1980; 89: 53-55.
63. Duvic M. Possible mechanisms of effectiveness of Dead Sea balneotherapy. *J Am Acad Dermatol*, 1986; 15: 1061.
64. Kushelevsky AP, Slifkin MA. Ultraviolet measurements at the Dead Sea and Beer Sheva. *Isr J Med Sci*, 1975; 11: 488-490.

