

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Bódis József

Programvezető: Prof. Dr. Kovács L. Gábor

Témavezető: Prof. Dr. Varga Csaba

1. program (PR-1) Egészségtudomány határterületei

**A szigetvári gyógyvíz hatásainak vizsgálata randomizált kontrollált kettős vak klinikai
vizsgálattal**

Doktori (Ph.D.) értekezés

Hanzel Adrienn



Pécs, 2020

Bevezetés

Korábbi tanulmányok kimutatták a balneoterápia kedvező hatásait mozgásszervi (krónikus hátfájás, reumatoid arthritis, stb.), nőgyógyászati, bőrgyógyászati (különösen psoriasis), perifériás érrendszeri betegségek, fibromyalgia és sok más betegség esetében.

Hazánk az egyik élen járó balneológiai nagyhatalom, melynek oka a Kárpát-medence geológiai adottsága. Különleges geotermikus adottságainak és nagy természeti erejének köszönhetően Magyarország több mint 1300 hévíz forrással rendelkezik, továbbá a világ egyik vezető országa, amely gyógyászati célokra termálvizet használ.

A 18. század óta a kémiai elemzések főként a természetes gyógy- és ásványvizek szerves anyagaira összpontosultak, ezért ezek a vizek szerves összetételük szerint kerültek besorolásra. E besorolások létrehozásakor a szerves komponensek jelenléte nem volt ismert, így nem vették figyelembe ezeket a tényezőket. Az ásványvizek olyan vizek, amelyekben az összes oldott ásványi anyag mennyisége meghaladja az 1000 mg-ot (Egészségügyi Minisztérium 74/1999. Sz. Határozata (XII. 25.)), és a termálvizeknek 30 ° C-ot meghaladó hőmérsékletet kell elérniük (Vízgazdálkodási Főigazgatóság).

A 20. század második felében számos analitikai módszert fejlesztettek ki a gyógyvizek szerves vegyületeinek elemzésére. Mégis, a szerves komponensek jelenlétét szinte teljesen figyelmen kívül hagyva történik a gyógy- és ásványvizek kategorizálása, és hatásmechanizmusának leírása. Szakirodalmi elemzések során elvétve találtunk olyat, mely a gyógyvizek szerves vegyületeinek a betegségekre gyakorolt hatásait vizsgálata volna.

Az idős populáció leggyakoribb mozgásszervi elváltozása az osteoarthritis (OA), amely egy krónikus, degeneratív, teherbíró nagy- illetve kisízületeket érintő betegség, mely fokozza az ízületi porc romlását, továbbá merevséget, fájdalmat és mozgáskorlátozottságot okoz, és negatívan befolyásolja a betegek életminőségét. Az OA bármely ízületet érintheti, de leggyakrabban a csípőn, a térden és a kézen alakul ki. A 2010-es Global Burden of Disease tanulmány szerint, világszerte a DALY-nak 6,8%-át teszik ki mozgásszervi betegségek. A betegség prevalenciája Magyarországon 18,3%, amely magasabb, mint a világszerte (a 60 év feletti férfiak 9,6% -a nők 18,0% -a). A WHO megállapítása szerint, a betegség növekszik az életkor és például az elhízás miatt. Az OA jelentős negatív hatással van a betegek életminőségére. Az OA kezelés célja a fájdalom enyhítése és a funkcionális állapot javítása. A nem gyógyszerhatástani terápiák nagyon fontosak a gyógyszeres kezelések mellett. Ezeket a

kezeléseket egyedileg kell megtervezni, és randomizált, kontrollált módon kell végezni, hasonlóan a gyógyszerhatástani vizsgálatokhoz. Az egyik széles körben alkalmazott nem-gyógyszerhatástani kezelés a balneoterápia. A gyógyvizek/ gyógyiszapok kedvező hatásait az OA – ra nézve, több randomizált, kontrollált kutatásban is vizsgálták. Ezek a tanulmányok azonban a gyógyvizek szervesetlen vegyületeire összpontosultak csak.

Vizsgálatunkkal (Hanzel és mtsai 2018) bebizonyítottuk a csípő és a térd osteoarthritisben szenvedő betegek számára a szigetvári gyógy- és ásványvíz pozitív hatásait. Több más tanulmány ugyanezt tette különböző gyógy- és ásványvizekkel, gyógykezelésekkel. (Pittler és mtsai 2006; Franke és mtsai 2007; Kulisch és mtsai 2009; Horvath és mtsai 2012) Egy közelmúltbeli szisztematikus áttekintésben Morer és mtsai. ezeket az egészségi hatásokat is leírták, és hangsúlyozták, hogy kettős vak randomizált klinikai vizsgálatokra volna szükség az ásványi elemek és más kémiai anyagok megfelelő szerepének tanulmányozásához. (Morer C és mtsai 2017) E követelménynek megfelelően a jelen tanulmány további célja volt a szigetvári gyógy- és ásványvíz szervesanyag-koncentrátum hatásának vizsgálata egy kettős vak, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatban, csípő és a térd OA-ban szenvedő betegeknél. Ez egy teljesen új megközelítés, amely betekintést nyújt a gyógy- és ásványvizek hatásmechanizmusába.

Hipotézisek

- Feltételeztük, hogy a gyógyvizes és a koncentrátumos csoportban a fájdalom, aktivitás, és az összes pontszám tekintetében szignifikánsan jobb eredményt kapunk a csapvizes csoporthoz képest hosszú távon
- Hipotézisünk szerint a VAS alapján, hosszú távon szignifikánsan csökken a fájdalomérzet a gyógy és a koncentrátumos csoportban, azonban a csapvizes csoportban ezt nem feltételezzük
- Hipotézisünk szerint a kezelés után és a 3 hónapos utánkövetéskor szignifikáns javulást kapunk az életminőség tekintetében a gyógyvizes és szervesanyag-koncentrátumos csoportban a csapvizes csoporthoz képest
- Feltételeztük, hogy a mozgástartomány-változások szignifikánsan jobbak lesznek a gyógyvizes és szervesanyag-koncentrátumos csoportban a csapvizes csoporthoz képest, ugyanazon kezelések alkalmazásával hosszú távon

- Hipotézisünk szerint a hatás a szervesanyaghoz köthető

Vizsgálati anyag és módszer

Kutatásunkat a szigetvári termál/ásványvízzel végeztük. Kettős vak, randomizált, kontrollált, utánkövetéses módszerrel végeztük vizsgáltunk 2014 szeptemberétől 2017 decemberig. A vizsgálatok tervezése, kivitelezése, dokumentálása a Good Clinical Practice irányelveinek megfelelően történt. A vizsgálati protokollokat a Regionális Etikai Bizottság engedélyezte, engedélyszám: 5351. A résztvevőket szóban és írásban is tájékoztattuk a vizsgálat céljairól, körülményeiről, a vizsgálat menetéről, a beválogatás során a betegek beleegyező nyilatkozatot is aláírták.

Beválasztási kritériumok a következők voltak: legalább 3 hónapja fennálló csípő- vagy térd osteoarthritis, 50 és 75 év közötti életkor, 3 hetes járóbeteg rehabilitációs kezelésen való részvételi hajlandóság, 3 hónapos utánkövetési részvétel, Kellgren-Lawrence 1-3. radiológiai stádium a vizsgált ízületben, legalább enyhe fájdalom (1 pont a Likert skálán), legalább 3 hónapon át, és minimum heti 5 napig fennálló csípő- vagy térdízületi fájdalom, nincs határérték megszabva az ízületi mozgástartományban, nem rendelkezik súlyos fogyatékkal

Kizárási kritériumok: bármilyen fajta fizioterápiás kezelés az elmúlt 2 hónapban (kivéve az otthoni torna), bármely korábbi térdízületi műtét, bármely csípőízületi vagy gerincműtét a vizsgálat előtti egy éven belül, bármely térd- vagy csípőízületet ért trauma a vizsgálatot megelőző 1 évben, a vizsgálatot megelőző 3 hónapon belül történt térdízületi artroszkópia, intraartikuláris hyaluron injekció a vizsgálat előtt 2 hónapon belül, lumbáris radikulopátia megjelenése, tapintható Baker-ciszta kialakulása, nőknél 30 mm/h-nál, férfiaknál 20mm/h-nál gyorsabb véresejtsüllyedés, súlyos belgyógyászati, urogenitális vagy egyéb betegségben szenvedők, nem együttműködő, illetve pszichoneurotikus betegek, lumbágó, isiász; illetve bármely más műtét vagy korábbi törés a csípőízületben, szubluxáció, luxáció, algodisztrófia, fibromyalgia, köszvény, balneoterápia az elmúlt 6 hónapban, az érintett csípő- vagy térd ízület intraartikuláris kortikoszteroid kezelése az elmúlt 3 hónapban, szisztémás kortikoszteroid kezelés a vizsgálat előtti 1 hónapban, osteoarthritis SYSADOA (symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis) kezelésének megkezdése a vizsgálat előtti 3 hónapban.

Különös figyelmet fordítottunk arra, hogy csak azokat a betegeket vonjuk be, akik soha nem részesültek víz alatti sugármasszázsban sem csapvízzel, sem gyógyvízzel.

A betegek beválogatása

A lemorzsolódás minimalizálása érdekében csak azok a betegek kerültek a kutatásba, akik legfeljebb 15 km-re laktak a gyógyfürdőtől. A betegtájékoztatókat a betegek között szétosztottuk, majd a beleegyezési nyilatkozatot a kezelési periódus előtt aláírtattuk. A betegek kiválasztása kor, nem és a betegség paraméterei alapján történtek. A vizsgáló orvos végezte a részletes anamnézist a betegek körében. Vizsgálatunkba bevont 135 beteg közül 61-t kizártunk és 74-et (24 férfi és 50 nő, átlagéletkor $67,3 \pm 4,48$ év) randomizáltunk és kezeltünk. A betegeket három csoportra osztottuk: csapvíz/kontroll (n=24), gyógyvíz (n=26) és koncentrátum (n=24).

Koncentrátumkinyerés

A gyógyvízből szervesanyag-koncentrátumot is előállítottunk Varga és mtsai szabadalma (Varga és mtsai 1991) szerint. Kétféle adszorbens műgyanta (XAD-4, XAD-1180) 1:1 arányú keverékéből 5 liternyit mértünk rozsdamentes kísérleti oszlopunkba, majd vízhálózati nyomás alatt 50 m^3 gyógyvizet engedtünk át rajta 1 ágytérfogat/perc sebességgel. A megfelelő térfogat átfolyása után inert gázzal víztelenítettük az oszlopot, majd 96%-os etanollal mostuk le (eluáltuk) a gyantán megkötött szervesanyagokat az eredeti gyógyvíz 5000x-es koncentrátumát állítva elő. A koncentrátum tartalmazta az eredeti gyógyvíz szervesanyagainak zömét, de nem tartalmazott ásványi anyagokat (sókat). A kádas kezelések során a koncentrátumot forró csapvízzel az eredeti koncentrációra hígítottuk vissza.

Kezelés

A résztvevő betegek 3 héten keresztül naponta 15 perces kádfürdő és 15 perc tangentoros (víz alatti sugármasszázs) kezelésben részesültek. A betegeket random módon három csoportba osztottuk. Az egyik csoportot gyógyvízzel, a másik csoportot szervesanyag-frakciót tartalmazó csapvízzel, a kontroll csoportot pedig a gyógyvízzel hőmérsékletében megegyező, 34°C -os csapvízzel kezeltük. Csapvizes csoportos betegeink az OEP finanszírozás miatt szintén részesültek tangentoros kezelésben. A csapvíz, a koncentrátumos víz és a gyógyvíz közötti különbség

minimalizálása érdekében mindhárom csoport kádvizét kereskedelmi forgalomban beszerezhető vízszínező tablettával színeztük. Ezen kívül a kezeléseket ugyanabban a helyiségben végeztük el, ezáltal mindegyik helyiségben érezhető volt a gyógyvíz illata. A víz pH-ját szintén beállítottuk. A kádba töltött víz típusát csak a kutatást segítő asszisztens ismerte, aki a véletlen besorolás szerint gyógy- vagy csapvizet, vagy szervesanyag-koncentrátumos vizet biztosított a betegeknek. Sem a betegek, sem a vizsgáló orvos nem tudta, hogy melyik vizes kezelésben részesültek a betegek. A 3 csoport betegeit, heti 5 napos kúra alkalmazásával kezeltük, ahol egy kúra 30 perces volt (15 perc kádfürdő és 15 perc víz alatti sugármasszázs). A vizsgáló orvos végezte az anamnézis felvételét és a betegek kiválasztását.

Vizsgált paraméterek

A vizsgált paramétereket a kezelés előtt, a kúra után és 3 hónappal a kezelés után (3 hónapos utánkövetéskor) rögzítettük. A kimeneteli paraméterek a következők voltak: vizuális analóg skála (VAS) a betegek fájdalmának regisztrálására, az életminőség mérésére a Short Form (36) (SF-36) kérdőívet, valamint a Western Ontario and McMaster Universities Arthritis (WOMAC) kérdőívet alkalmaztuk, továbbá ízületi mozgástartományokat mértünk (ROM).

Az ízületi aktív mozgásterjedelmeket (ROM) egy ízületi szögmérővel (Goniometer) mértük. Az ROM mérési hiba kizárásának érdekében azonos fizioterapeuta végezte a méréseket. A mérési hibák minimalizálása érdekében három mérés átlagát rögzítettük. A goniometria alapvető szerepet játszik a mozgásszervi betegségek diagnosztizálásának gyakorlatában. A goniométerrel történő mérés alkalmas a diszfunkció jelenlétének vagy hiányának meghatározására, a terápia folyamatának nyomonkövetésére és a kezelés hatékonyságának bizonyítására. Több kutatásban is olvasható, hogy a hagyományos műanyag goniométer hatékonyan és megbízhatóan értékeli mind a csípő mind a térd ízületi szögméréseket. Mindazonáltal a goniométer alkalmazása óvatos figyelmet igényel az eredmények kiértékelésénél.

Randomizálás

Véletlenszám-generátort alkalmaztunk a betegek csoportokba történő elosztására.

Adatelemzés

A kapott adatok elemzése SPSS 21.0 statisztikai szoftver segítségével történt, mely során leíró (átlag, szórás és relatívgyakoriság-számítást) és összefüggést feltáró matematikai statisztikai eljárásokat (páros t-próba, ANOVA, Mann–Whitney-teszt, páros Wilcoxon-teszt,) végeztünk a normalitás figyelembevételével. A szignifikanciaszintet $p \leq 0,05$ -nél határoztuk meg.

Eredmények

Vizsgálatunkba bevont 135 beteg közül 61-t kizártunk és 74-et (24 férfi és 50 nő, átlagéletkor $67,3 \pm 4,48$ év) randomizáltunk és kezeltünk. A betegeket három csoportra osztottuk: csapvíz/kontroll (n=24), gyógyvíz (n=26) és koncentrátum (n=24). Nem volt szignifikáns megoszlás a csoportok BMI, életkor és a felmért társbetegségek megoszlásában sem. A csoportok demográfiai és klinikai jellemzőit csoportok szerint az 1. táblázatban mutatjuk be.

1. Táblázat klinikai jellemzők, BMI, test tömeg index

	Csapvíz (n=24)	Gyógyvíz (n=26)	Koncentrátum (n=24)	p-érték
Kor, év	$67,43 \pm 4,95$	$66,22 \pm 4,68$	$68,45 \pm 3,58$	0,206
Férfiak, n (%)	8 (33,3)	9 (34,6)	7 (29,2)	0,912
BMI, kg/m ²	$27,08 \pm 3,42$	$26,66 \pm 3,05$	$26,33 \pm 3,19$	0,725
2-típusú cukorbetegség, n (%)	12 (50)	13 (50)	11 (46)	0,908
Magasvérnyomás, n (%)	18 (75)	20 (76,9)	17 (71)	0,850

Megjegyzés: A három csoportot összehasonlítva nem találtunk szignifikáns különbségeket az életkor, a nemek megoszlása, a testtömeg-index és a hipertóniás betegek száma között. Az átlagéletkor, az évek és a BMI-becslések Kruskal – Wallis tesztből származnak; a nem, a cukorbetegség és a magas vérnyomás becslései pedig chi-négyzet próbából.

Mérési eredmények- ROM alapján

Csapvíz- gyógyvíz

Megvizsgáltuk a kezelés előtti és utáni mozgástartományok átlagát, mely alapján a következő eredményt kaptuk: a csapvizes csoportban a csípőaddukciót kivéve minden paraméterben szignifikánsan javultak a kezelés végére az egyének fokértékei. Csípőflexiót nézve $p=0,017$,

csípőextenzióánál $p=0,034$, csípőabdukcióánál $p=0,039$, térdflexióánál $p=0,003$, térdextenzióánál $p=0,016$ volt. A csapvizes csoportban nem kaptunk szignifikáns különbséget a fokok között a kezdeti és a 3 hónapos adatokat összevetve. A gyógyvizes csoportban viszont mindenhol szignifikáns javulás volt látható a kezelés után. Csípő flexiót nézve $p=0,005$, csípő extenzióánál $p=0,011$, csípő abdukcióánál $p=0,011$, csípő addukcióánál $p=0,005$, térd flexióánál $p<0,001$, térd extenzióánál $p=0,014$ volt. A gyógyvizes csoportban 3 hónappal a kezelés után is még mindenhol szignifikáns javulás volt látható a kezelés előtti értékekhez képest. Csípő flexióánál $p=0,007$, csípő extenzióánál $p=0,023$, csípő abdukcióánál $p=0,007$, csípő addukcióánál $p=0,005$, térd flexióánál $p<0,001$, térd extenzióánál $p=0,014$ volt.

Mann–Whitney-próbát alkalmazva összehasonlítottuk a két csoportban a mozgástartományok változásának a mértékét a kezelés után a kezelés előtthöz képest, azt kaptuk, hogy a csípőflexió ($p=0,023$), addukció ($p=0,001$) változás szignifikánsan nagyobb mértékű volt a gyógyvizes csoportban a csapvízhez képest. . A térdízületi mozgásterjedelmek szignifikánsan nagyobb mértékűnek bizonyultak a gyógyvizes csoportban a csapvizes csoporthoz képest a kezelés után, a kezelés előtti értékekhez képest, extenzióánál ($p=0,006$) és flexióánál ($p=0,003$) is. Mann–Whitney-próbát alkalmazva összehasonlítottuk a két csoportban a mozgástartományok változásának az átlagát, 3 hónappal a kezelés után a kezelés előtti értékekhez képest, és azt kaptuk, hogy az összes mért mozgástartomány változás szignifikánsan nagyobb mértékű volt a gyógyvizes csoportban a csapvízhez képest.

Csapvíz-gyógyvíz-koncentrátum

Eredményeinkből az derült ki a kezelés előtti és utáni mozgástartományokat nézve, hogy a csapvizes csoportban, a csípő addukciót kivéve, minden paraméterben szignifikánsan javultak a kezelés végére az egyének fokértékei, a koncentrátumos csoportban viszont mindenhol szignifikáns javulás volt látható a kezelés után. 3 hónappal a kezelés után, a csípő extenziót kivéve, minden mozgástartományban látható volt szignifikáns különbség a koncentrátum javára a csapvízhez képest a kezelés előtti értékekkel összevetve. A csípő flexió változásnál $p=0,028$, csípő extenziós változásnál $p=0,059$, csípő abdukció változásnál $p=0,004$, csípő addukció változásnál $p=0,002$, térd flexió változásnál $p<0,001$, térd extenziós változásnál $p<0,001$ volt.

WOMAC kérdőív eredményei

Gyógyvíz- csapvíz

A WOMAC indexet illetően, amikor a kiindulási pontszámokat vetettük össze a rövid távú (3 hetes) kezelés pontszámaival Wilcoxon-teszttel, jelentős javulást kaptunk a fájdalom ($p=0,036$) merevség ($p=0,009$), az aktivitás ($p=0,007$) és az összes ($p=0,004$) pontszám tekintetében a csapvíz-csoportban. Összehasonlítva az alap pontértékeket (kezelés előtti) a hosszú távú (3 hónapos utánkövetés) pontszámokkal, nem kaptunk szignifikáns különbségeket a csapvíz-csoportban. A kezelés előtti és utáni különbségeket nézve nem kaptunk szignifikáns eltérést a csoportok között.

Összehasonlítva a kiindulási pontértékeket a rövid távú kezelést követő pontszámokkal, a WOMAC fájdalom ($p=0,002$), merevség ($p=0,005$), aktivitás ($p<0,001$) és az összes ($p<0,001$) pontszám szignifikánsan javult a gyógyvizes csoportban. 3 hónappal a kezelést követően a WOMAC különbségek átlaga statisztikailag szignifikáns volt a gyógyvíz javára a fájdalom ($p=0,001$), aktivitás ($p<0,001$), és az összes WOMAC ($p<0,001$) pontszámokat nézve a csapvízhez képest a kezelés előtti pontszámokkal összevetve.

Csapvíz-gyógyvíz-koncentrátum

A kezelés előtti és utáni különbségeket nézve, nem kaptunk szignifikáns eltérést a csoportok között. a 3 hónapos utánkövetés során azonban, a koncentrátumos csoport esetén szignifikáns különbségeket találtunk a fájdalom pontszám ($p=0,004$), az aktivitási pontszám ($p<0,001$) és az összes pontszám ($p<0,001$) között a csapvízhez képest.

A kezelés előtti és utáni különbségeket nézve nem kaptunk szignifikáns eltérést a gyógy és koncentrátumos csoportok között. A két csoport különbségeit összevetve nem kaptunk szignifikáns eredményt a 3 hónapos utánkövetést nézve sem.

SF 36 Kérdőív eredményei

Csapvíz-gyógyvíz

Értékelve az SF 36 kérdőív dimenzióit, mindkét csoportban több paramétert figyelembe véve is szignifikáns javulást tapasztaltunk a kezelés előtti és utáni és a 3 hónapos kitöltést összevetve. A szociális működés dimenzióban azonban csak a gyógyvizes csoportban kaptunk szignifikáns változást, a csapvizes csoportban nem.

Csapvíz-gyógyvíz-koncentrátum

Az SF 36 kérdőív minden dimenziójában szignifikáns javulást tapasztaltunk mind rövid, mind hosszú távon a koncentrátumos csoportnál, kivéve az „Általános egészség” dimenziójában. Az „érzelmi szerep működése” dimenzió csak hosszú távon mutatott pozitív változást.

A kezelés után 3 hónappal csak a „fizikai működés” dimenziójában volt jelentős javulás, ha összehasonlítottuk a szerves frakció csoport SF 36 kérdőív eredményeit a csapvízcsoporttal ($p=0,020$).

VAS eredmények

Csapvíz-Gyógyvíz

A VAS eredményeit tekintve a csapvízkezelés rövid távon szignifikánsan csökkentette a fájdalmat ($p=0,006$), azonban hosszú távú kedvező hatások nem voltak kimutathatók. Ugyanakkor mind a rövid távú ($p<0,001$), mind a hosszú távú ($p=0,008$) VAS szignifikáns fájdalomcsökkentést mutatott a gyógyvizet csoportban.

Csapvíz-gyógyvíz-koncentrátum

A VAS eredményeit tekintve az újra feloldott szerves frakcióval végzett kezelés jelentősen csökkentette a fájdalmat mind rövid távon ($p <0,001$), mind pedig hosszú távon ($p=0,025$).

Nem kaptunk szignifikáns különbséget, amikor a szerves frakciós csoport összehasonlítottuk a csapvizet csoporttal vagy a gyógyvizessel, sem rövid távon ($p=0,107$; $p=0,670$), sem hosszú távon ($p=0,525$; $p=0,564$).

Megbeszélés

Ezzel a nemzetközi szabványoknak megfelelően végzett kettős-vak, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálattal bizonyítottuk a Szigetvári gyógyvíz újra feloldott szerves frakciójának terápiás hatását, a térd és a csípő OA-ban szenvedő betegekben. Legjobb tudomásunk szerint, korábbi kutatások csak a gyógy- és ásványvíz szerves összetevőire korlátozódtak, pl. kén, ^{222}Rn , Holt-tengeri sóoldat, CO_2 . Egyik kutató sem vizsgálta meg a gyógyvizek szerves frakcióinak lehetséges gyógyító hatásait.

Hipotézisünk szerint a gyógyhatás a legtöbb gyógyvíznél a szervesanyaghoz köthető. Eredményünk az első közvetlen bizonyítéka az ún. *Varga-féle szerveshipotézisnek*, mely szerint a gyógyvizek biológiai hatásai inkább köthetők a bioaktív szerves molekulákhoz, mint a szervesetlen sótartalomhoz. A szervesetlen ionok felszívódása bőrön át a kén esetében bizonyított, azonban a többi ion felszívódásának mértéke nem ismert. (Ez az ivókúrákban használt magas iontartalmú ásványvizek hatásaira – az eltérő felszívódási viszonyok miatt – nem vonatkozik.) A szervesanyagok között viszont lehetnek magas biológiai aktivitással rendelkező (pl. hormonszerű) molekulák, melyek igen kis koncentrációban felszívódva is aktívak. Ezenkívül

Bender és munkatársai (2013) metaanalízisükben arra a következtetésre jutottak, hogy a magyar gyógy és -ásványvizek jótékony hatásai függetlenek azok szervesen sótartalmától.

A ROM eredményeinek alapján, amikor az újra feloldott szerves frakció hatását vizsgáltuk rövid és hosszú távon, a ROM-értékek jelentős javulását eredményeztek, akár csak az eredeti gyógyvíz. Tehát ebben az esetben a koncentrátum pozitív hatása nagyon hasonló. A három csoport összehasonlításakor a ROM-értékek változásai a szerves frakció csoportban nagyobbak mértékűek voltak, mind a csapvíz csoportban, mind rövid, mind hosszú távon. Az eredmények ismét az újra feloldott szerves frakció ugyanolyan kedvező hatására utalnak, mint az eredeti gyógyvízére, mind rövid, mind hosszú távon. Hipotézisünket megerősítettük, és 3 hónapos utánkövetéskor a gyógyvíz és a koncentrátum csoportok mozgástartományának szignifikáns javulását figyeltük meg.

A WOMAC pontszámai szintén szignifikáns pozitív hatásokat mutattak a szerves frakció csoportban, rövid és hosszú távon is. A három csoport összehasonlításakor a következő eredményeket kaptuk: a csapvízcsoport szignifikánsan rosszabb WOMAC pontszámokat mutatott a 3 hónapos utánkövetés után, mint a szerves frakciós csoport. A WOMAC pontszámai a gyógyvízes csoportban hasonló jótékony hatásait, vagy semmiféle különbséget nem mutatták a szerves frakcióhoz képest, mind rövid, mind hosszú távon. Eredményeink alapján hipotézisünket megerősítettük.

Az SF 36 alapján hipotézisünk nem igazolódott be, habár a kezelést követően több dimenzióban is szignifikáns javulást tapasztaltunk a kezelés után a kezelés előtti állapothoz képest, azonban a csoportokat összehasonlítva, csak a koncentrátumos csoport fizikai működés dimenzióban volt szignifikáns különbség a csapvízes csoporthoz képest. Így a nyolc dimenzióból, csak egy igazolta ezt.

A VAS eredményeket tekintve a szerves frakció jelentősen csökkentette a fájdalom súlyosságát, rövid és hosszú távon is. Eredményeink alapján hipotézisünk helytállt.

Ezek az új eredmények hangsúlyozzák a szigetvári gyógy- és ásványvíz szerves frakciójának szerepét és pozitív hatásait.

Következtetés

A balneológiai tudomány területén, ez az egyedülálló ötlet volt, hogy a gyógyvíz szerves frakciójának hatását vizsgáltuk. Eredményeink alapján a szigetvári gyógy- és ásványvízben lévő

szerves anyagok jótékony hatását igazoltuk. Mint látható, nem rendelkezünk elég bizonyítékkal a szerves anyagok hatására vonatkozóan. Éppen ezért kísérleteink paradigmaváltáshoz vezethetnek, ha a jelenséget több gyógyvíz esetében is bizonyítjuk. Erre nagy esély van a gázkromatográfiás vizsgálatok szerint, mely alapján számos gyógyvizünk lényegesen nagyobb mennyiségű és jóval többféle szervesanyag-molekulát tartalmaz, mint a vizsgált szigetvári víz. A bemutatott koncentrálnálási módszer továbbá lehetőséget teremt valós gyógyhatással rendelkező gyógyvízalapú termékek előállítására, melyek a betegek otthonában vagy a gyógyvízzel egyébként nem rendelkező kezelési centrumokban is felhasználhatók.

Új tudományos eredmények

- Az értekezésben bemutatott elemzéseink számos új eredménnyel szolgáltak. Legjobb tudásunk szerint ez az első olyan vizsgálat, amely vízszínező tablettákat használt fel a csapvíz, a gyógyvíz és a koncentrátumos víz színe különbségének eltüntetésére.
- A szigetvári gyógyvízzel és a koncentrátumos vízzel történő kezelés jelentősen javította a térd és a csípő osteoarthrosisos betegek ízületi mozgásterjedelmét, valamint a WOMAC pontszámokat és SF-36-os értéket.
- Eredményünk az első közvetlen bizonyítéka az ún. *szerveshipotézis*nek mely szerint a gyógyvizek biológiai hatásai inkább köthetők a bioaktív szerves molekulákhoz, mint a szervesetlen sótartalomhoz.
- Kísérleteink paradigmaváltáshoz vezethetnek, ha a jelenséget több gyógyvíz esetében is bizonyítjuk.
- Kevés hazai illetve nemzetközi szakirodalmat találtunk ebben a témában, amely objektív és szubjektív mérési formákat is tartalmaz, ezért szeretnénk egy egységes módszert kidolgozni a gyógyvizek minősítéséhez.
- Eredményeink igazolására ellenpróbát végzünk (a szervesetlen sók visszahígításával)

Köszönetnyilvánítás

Jelen kutatómunka elkészítése az elmúlt négy évben életem eddigi legnagyobb szakmai és emberi kihívását jelentette, mely nem jöhetett volna létre a környezetemben élők támogatása nélkül. Köszönettel tartozom Beim Mihály főigazgató úrnak, hogy engedélyezte a Szigetvári

Gyógyfürdő területén elvégezni a felmérésemet. Továbbá köszönöm Barbarics Ivettnak a kutatás során nyújtott sok segítséget, és dr. Horváth Krisztinának a beteganyag biztosítását. Köszönetemet szeretném kifejezni doktori témavezetőmnek, mentoromnak, prof. dr. Varga Csabának, aki érdemesnek talált arra, hogy doktoranduszként elvállaljon, valamint hogy a disszertáció (és az ahhoz szükséges publikációk) megírásában segítséget nyújtott – mind szakmai, mind emberi szinten. Köszönettel tartozom intézetvezetőmnek, prof. dr. Kiss Istvánnak, hogy munkaidőmben is foglalkozhattam kutatásommal, és a disszertációm megírásával.

Köszönöm kolléganőmnek dr. Szendi Katalinnak, hogy segített a disszertáció és közös cikkeink megírásában. Köszönöm dr. Berényi Károlynak a statisztikai számolásokban nyújtott segítségét, és baráti támogatását. Köszönöm dr. Németh Baláznak, a publikációk szaknyelvi részében nyújtott segítségét. Köszönöm családomnak, páromnak és barátaimnak, hogy támogattak, és bíztattak a kutatásra, a tovább tanulásra, valamint a dolgozat megírására.

Publikációs jegyzék

AZ ÉRTEKEZÉSEL ÖSSZEFÜGGŐ PUBLIKÁCIÓK

FOLYÓIRAT KÖZLEMÉNYEK:

1. Hanzel A ; Berényi, K ; Horváth K ; Szendi K ; Németh B ; Varga C, Evidence for the therapeutic effect of the organic content in Szigetvár thermal water on osteoarthritis: a double-blind, randomized, controlled clinical trial INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOMETEOROLOGY 63 : 4 pp. 449-458. , 10 p. (2019)
2. Hanzel A ; Horvát K ; Molics B ; Berényi K ; Németh B ; Szendi K; Varga C Clinical improvement of patients with osteoarthritis using thermal mineral water at Szigetvár Spa—results of a randomised double-blind controlled study INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOMETEOROLOGY 62 : 2 pp. 253-259. , 7 p. (2018)
3. Szendi K ; Gyöngyi Z ; Kontár ZS ; Gerencsér G ; Berényi K ; Hanzel A ; Fekete J ; Kovács A ; Varga C Mutagenicity and Phthalate Level of Bottled Water Under Different Storage Conditions Exposure and Health 10 : 1 pp. 51-60. , 10 p. (2018)

ELŐADÁSOK:

1. Hanzel A 2020. május 19-20. ÚNKP Online Konferencia A szigetvári gyógyvíz szerves komponenseinek hatástani vizsgálata
2. Hanzel A ; Berényi K ; Horváth K ; Szendi K ; Németh B ; Molics B ; Varga C ; 2019. október 1-3 Magyar Higiénikusok Társasága XLVI. Vándorgyűlése A szigetvári gyógyvíz és szerves kivonatának hatása osteoarthrosisban szenvedő páciensekben, kettős vak, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatban
3. Hanzel A 2019. november 15-17. Magyar Balneológia Egyesület Évi Nagygyűlése Gyógyvizek szerves és szervesetlen frakcióinak elkülönített hatásvizsgálata a szigetvári víz példáján Hanzel Adrienn, Berényi Károly, Horváth Krisztina, Varga Csaba
4. Hanzel A ; Kerner Á ; Horváth K ; Varga C A szigetvári gyógyvíz szerepe a mozgásszervi rehabilitációban (2016) A 125 éves Magyar Balneológiai Egyesület Jubileumi Nagygyűlése, Hévíz, 2016.11.18-2016.11.20, Megjelenés: Magyarország,
5. Hanzel A ; Varga C A szigetvári termálvízzel végzett kutatások (2015)

Szolnok, 2015.11.20-2015.11.22, MAGYAR BALNEOLÓGIAI EGYESÜLET 2015. ÉVI NAGYGYŰLÉSE, Megjelenés: Magyarország,

6. Hanzel A ; Molics B; Horváth K; Varga C THERMAL WATER IMPROVES THE RANGE OF JOINT MOTION AMONG PATIENTS SUFFERING FROM RHEUMATIC DISEASES - A DOUBLE BLIND PLACEBO CONTROLLED TRIAL (2017) 2nd International Multidisciplinary Conference on Mineral Waters | MinWat2017, Portugália
7. Hanzel A Kettős vak kísérlet Szigetváron (2014) A MAGYAR BALNEOLÓGIAI EGYESÜLET 2014. ÉVI NAGYGYŰLÉSE, Bükkfürdő, 2014. november 21-23.,
8. Hanzel A Kettős vak kísérlet Szigetváron (2014) PTE ETK Egészségtudományi Doktori Iskola IV. Tudományos Fóruma, Pécs, 2014. 12.01.

ABSZTRAKTOK:

1. Hanzel A ; Kerner Á ; Varga C Research related to patients with cox and gonarthrosis
In: Karlovitz, János Tibor (szerk.)3rd IRI Health Conference : Stúrovo, 7-8 December2015 Slovakia. PROGRAM AND ABSTRACTS Komárno, Szlovákia : International Research Institute, (2015) p. 13 , 1 p.
2. Hanzel A ; Kerner Á ; Horváth K; Varga C Termálvízzel végzett kutatások - Absztraktkötet : V. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia Pécs, Magyarország : Pécsi Tudományegyetem Doktorandusz Önkormányzat, (2016) p. 151 , 1 p.
3. Hanzel A ; Molics B ; Juhász K ; Boncz I ; Ágoston I ; Varga C
The Effect of Szigetvár Thermal Water on Quality of Life of Patients With Rheumatic Diseases. VALUE IN HEALTH 18 : 7 pp. A635-A635. (2015)

AZ ÉRTEKEZÉSTŐL FÜGGETLEN PUBLIKÁCIÓK

FOLYÓIRAT KÖZLEMÉNYEK:

1. Gerencsér G, Szabó I; Szendi K; Hanzel A; Raposa B; Gyöngyi Z; Varga C Effects of medicinal waters on the UV-sensitivity of human keratinocytes – a comparative pilot study INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOMETEOROLOGY (0020-7128 1432-1254): 63 10 pp 1417-1423 (2019)

2. Hanzel A ; Berényi K ; Molics B Effects of knee joint immobilization of the self-sufficiency and everyday life in the elderly in nursing home JOURNAL OF PROACTIVE MEDICINE 3 : 1 pp. 11-15. , 5 p. (2015)
3. Molics B ; Hanzel A ; Cs.Horváth Z ; Schmidt B ; Kráncz J ; Gyuró M ; Endrei D Health insurance analysis of physiotherapy ambulatory care of trauma patients JOURNAL OF PROACTIVE MEDICINE 3 : 1 pp. 16-22. , 7 p. (2015)
4. Molics B ; Hanzel A ; Nyárády J ; Sebestyén A ; Boncz I ; Sélleyné Gyuró M ; Kráncz J Fizioterápiás járóbetegellátás igénybevételi mutatói a mozgásszervi kórképek kezelésében MAGYAR TRAUMATOLÓGIA ORTOPÉDIA KÉZSEBÉSZET PLASZTIKAI SEBÉSZET 56 : 4 pp. 305-315. , 11 p. (2013)
4. Hanzel A ; Berényi K ; Molics B Az időskori önellátás és a szociális otthoni ellátás kérdései a térdizületi mozgáskorlátozottság szemszögéből, statisztikai analízis MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 9 : 2 pp. 119-127. , 9 p. (2012)
5. Hanzel A ; Kerner Á ; Berényi K A csípőizületi mozgáskorlátozottság hatásai a szociális otthonokban élők mindennapjaira MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 10 pp. 209-217. (2013)

ELŐADÁSOK:

1. Hanzel A ; Boncz I ; Járomi M ; Molics B A fizioterápiás tevékenységeknek kor és nemek szerinti megoszlása a járóbeteg szakellátásban a Dorsopathia kórképek esetében 2009-ben pp. 51-51. (2014) Fialat Higiénikusok Fóruma X., Pécs 2014. 05.14-16.,
2. Hanzel A ; Berényi K Az ízületi mozgáskorlátozottság hatásai a szociális otthonban élő idősek mindennapjaira pp. 33-33. (2013) Fialat Higiénikusok Fóruma IX. Program és összefoglalók
3. Hanzel A ; Berényi K Az időskori önellátás és a szociális otthoni ellátás kérdései a térdizületi mozgáskorlátozottság szemszögéből pp. 34-34. (2013) Fialat Higiénikusok Fóruma IX. Program és összefoglalók

ABSZTRAKTOK:

1. Járomi M ; Hanzel A ; Rátgéber L ; Juhász K ; Sebestyén A ; Boncz I ; Csákvári T ; Vajda R ; Molics B Gender distribution of outpatient care physiotherapy services for low back pain in Hungary VALUE IN HEALTH 18 : 3 Paper: A266 (2015)

2. Molics B ; Hanzel A ; Kránicz J ; Schmidt B ; Nót L ; Zemplényi A ; Boncz I Age and Gender Distribution of Outpatient Care Physiotherapy Services for Dorsopathia Diseases in Hungary VALUE IN HEALTH 16 : 7 Paper: A574 (2013)
3. Varga V ; Bibó AZ ; Hanzel A ; Kerner Á ; Elmer D ; Ács P ; Endrei D ; Boncz I ; Horváth L ; Molics B UTILIZATION AND FINANCIAL INDICATORS OF SPA SERVICES IN THE SOUTH DANUBIAN REGION, HUNGARY VALUE IN HEALTH 20 : 5 p. A154 Paper: PMS78 (2017)
4. Kerner Á ; Hanzel A ; Csákvári T ; Endrei D ; Molics B ; Betlehem J ; Boncz I Differences in the Hungarian and Chinese health profiles VALUE IN HEALTH 20 : 5 p. A25 (2017)
5. Molics B ; Hanzel A ; Juhász K ; Sebestyén A ; Gyuró M ; Endrei D ; Boncz I The number of cases in physiotherapy services within specialized home care in Hungary between 2010 and 2014 VALUE IN HEALTH 19 : 7 pp. A476-A476. (2016)
6. Hanzel A ; Berényi K ; Molics B Pécsi idősek otthonában végzett kutatások Paper: P2.8 III. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia 2014 : Abstract Pécs, Magyarország : Pécsi Tudományegyetem Doktorandusz Önkormányzat, (2014) p. 286
7. Kerner Á ; Hanzel A ; Boncz I The comparison of Hungary and China's health profile - Absztraktkötet : V. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia Pécs, Magyarország : Pécsi Tudományegyetem Doktorandusz Önkormányzat, (2016) p. 154 , 1 p.
8. Kerner Á ; Hanzel A ; Boncz I Health profile comparison between Hungary and China EUROPEAN JOURNAL OF INTEGRATIVE MEDICINE 8, Supplement 1 p. 17 (2016)
9. Molics B ; Rátgéber L ; Hanzel A ; Juhász K ; Sebestyén A ; Cs.Horváth Z ; Elmer D ; Endrei D ; Ács P ; Boncz I Age and gender distribution of outpatient care physiotherapy services for elbow and forearm injuries in Hungary VALUE IN HEALTH 19 : 3 pp. A238-A238. (2016)
10. Járomi M ; Hanzel A ; Endrei D ; Zemplényi A ; Csákvári T ; Danku N ; Boncz I ; Molics B Determination of the annual health insurance cost of outpatient care physiotherapy services for low back pain VALUE IN HEALTH 17 : 7 p. A378 (2014)
11. Molics B ; Hanzel A ; Kiss G ; Járomi M ; Cs.Horváth Z ; Sebestyén A ; Boncz I Assessment of Outpatient Physiotherapy Services in Diseases of the Nervous System in Hungary VALUE IN HEALTH 17 : 7 pp. A810-A810. (2014)

12. Molics B ; Hanzel A ; Járomi M ; Csákvári T ; Danku N ; Sebestyén A ; Boncz I Frequency of outpatient physiotherapy services in neurology diseases in Hungary VALUE IN HEALTH 17 : 7 p. A404 (2014)
13. Járomi M ; Rátgéber L ; Endrei D ; Juhász K ; Hanzel A ; Gyuró M ; Juhász R ; Péter I ; Boncz I ; Molics B Number of Osteoporosis Patients with Pathological Fractures by Months in Outpatient Care in the Light of Physiotherapy Care in Hungary. VALUE IN HEALTH 18 : 7 pp. A656-A656. (2015)
14. Kerner Á ; Hanzel A Physiotherapy for Equal Opportunity p. 16 , 1 p. In: Karlovitz, János Tibor (szerk.)3rd IRI Health Conference : Stúrovo, 7-8 December2015 Slovakia. PROGRAM AND ABSTRACTS Komárno, Szlovákia : International Research Institute, (2015) p. 42

IMPAKT FAKTOR: 12,269

Első szerzős: 5,057

Összesített: 12,269