

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Ortopédiai Klinika, Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A BALNEOTERÁPIA HATÁSA KRÓNIKUS
DERÉKFÁJÁSBAN, ÉS KÉZ KISÍZÜLETI VAGY
TÉRD ARTHROSISBAN SZENVEDŐ BETEGEK
ÍZÜLETI FÁJDALMÁRA, MOZGÁSFUNKCIÓJÁRA
ÉS ÉLETMINŐSÉGÉRE

Doktori tézisek

DR. KULISCH ÁGOTA

Témavezető:

Prof. Dr. Bender Tamás,
az MTA doktora

Szeged, 2016

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Ortopédiai Klinika, Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A BALNEOTERÁPIA HATÁSA KRÓNIKUS
DERÉKFÁJÁSBAN, ÉS KÉZ KISÍZÜLETI VAGY
TÉRD ARTHROSISBAN SZENVEDŐ BETEGEK
ÍZÜLETI FÁJDALMÁRA, MOZGÁSFUNKCIÓJÁRA
ÉS ÉLETMINŐSÉGÉRE

Doktori tézisek

DR. KULISCH ÁGOTA

Doktori iskola vezetője:

Prof. Dr. Kemény Lajos, az MTA doktora

Doktori program címe:

Klinikai és kísérletes kutatás a helyreállító és szervkímélő sebészetben

Alprogram:

Az ízületi funkciók megtartására és helyreállítására irányuló eljárások klinikai és
kísérletes kutatása

Témavezető:

Prof. Dr. Bender Tamás, az MTA doktora

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

Ortopédiai Klinika, Fizioterápiás munkacsoport

Szeged, 2016

BEVEZETÉS

A balneoterápia a természetben előforduló ásványvizekkel, gázokkal, és iszapokkal történő gyógyászat. Alkalmazása történhet fürdés, ivókúra és belégzés formájában. A balneoterápia hatásmechanizmusa teljes mélységében nem ismert, részben a vízi környezethez, annak alapvető fizikai tulajdonságaihoz (víz sűrűsége, fajsúlya, hidrosztatikai nyomása, felhajtóereje, viszkozitása, és hőmérséklete), és a benne oldott anyagok által kiváltott hatáshoz köthető. A balneoterápiát elsősorban mozgásszervi megbetegedések megelőzésében, gyógyításában, rehabilitációjában alkalmazzák, de felhasználható egyéb betegségekben, pl. bőrgyógyászati, nőgyógyászati, szív- és érrendszeri, idegrendszeri és pszichiátriai kórállapotokban és tumoros betegek rehabilitációjában. A balneoterápia legtöbbször a komplex fizioterápiás kezelés részeleme. Hatásossága sokáig csak tapasztalati úton volt ismert. Az elmúlt évtizedekben számos klinikai tanulmány, szakirodalmi áttekintés, összegző elemzés foglalkozott a balneoterápia hatásának felmérésével, elsősorban mozgásszervi kórképek kezelésében. A balneológiát gyakran nemzetközi és hazai orvosi körökben sem ismerik el önálló orvosi szakterületnek, ennek hátterében a kevés tudományos bizonyíték, és egyes országokban a természeti erőforrások szűkössége, a terápia hozzáféréseinek hiánya állhat.

A krónikus derékfájás és az arthrosis előfordulási gyakorisága magas és folyamatosan növekedik a társadalom elöregedése, és a civilizációs ártalmak miatt. Súlyos, idült fájdalommal és mozgáskorlátozottsággal társulhatnak, jelentősen befolyásolhatják a betegek életminőségét. Nagy az igény a jelentős társadalmi és szociális terhekkel együtt járó mozgásszervi betegségek magas szintű ellátására, és számos irányelv elérhető a betegségek kezelésére. A nemzetközi ajánlások a mozgásszervi betegségek kezelését általában gyógyszeres, nem gyógyszeres és sebészi terápiára bontják.

A balneoterápia hatásosságának igazolására térdízületi arthrosis esetében született a legtöbb evidencia, amelyek alapján a fent említett ajánlásokban már megjelenik a balneoterápia, mint egy plusz lehetőség. A közelmúltban publikált Osteoarthritis Research Society International (OARSI) terápiás ajánlása a térdízületi arthrosis kezelésében a balneoterápiát a betegek azon csoportjának javasolja, akik több ízületet érintő arthrosisban szenvednek, és társbetegségekkel rendelkeznek.

A balneoterápia krónikus derékfájásban gyakran preferált kezelési lehetőség az orvosok és páciensek körében, de tudományos bizonyítékok hiányában, a terápiás ajánlásokban nem szerepel. Az első termál-, ásványvíz hatását krónikus derékfájásban

összegző elemzés 5 vizsgálat eredményeit foglalja össze. Az első egyszeresen vak vizsgálat, az előbb említett elemzéssel párhuzamosan jelent meg.

A balneoterápia hatásának kutatása speciális metódusbeli kérdéseket vet fel. A nem gyógyszeres terápiák vizsgálata során nehéz, vagy nem kivitelezhető a kettős vak, placebo kontrollált módszer kivitelezése. Másrészt a balneoterápia hatása gyakran összefügg környezeti hatásokkal, vagy egyéb specifikus tényezőkkel, mint például az alkalmazott termál-, ásványvíz kémiai összetevőivel, a víz hőmérsékletével, a fürdő típusával, a kombinált kezelésekkel. Az elvégzett vizsgálatok összegző elemzésének elkészítését nehezíti, hogy a vizsgálatok módszerei, az alkalmazott terápia és a kimeneteli paraméterek jelentősen különböznek egymástól. A gyógyszervizsgálatokkal ellentétben a balneológiai kutatások megfelelő finanszírozásának hiányában nehéz nagy számú beteg bevonása a tanulmányokba. A balneoterápia hatását irodalmi áttekintésben és összegző elemzésben egyes vizsgálók az elvégzett vizsgálatokat nem megfelelő metódusúnak ítélték, további vizsgálatok elvégzését javasolták, amelyek kiterjednek az ízületi funkció és az életminőség vizsgálatára is. Ezért munkáinkban célul tűztük ki, hogy kutatási protokolljainkat a vizsgálattervezés ajánlásai alapján dolgozzuk ki, megfelelő metodikával. Az így elvégzett vizsgálatok értékelhetőbb adatokat szolgáltathatnak majd a balneoterápia helyének megítélésében az adott kórkép kezelésében.

CÉLKITŰZÉSEK

I. Célul tűztük ki a termál-, ásványvíz kádfürdő formájában történő alkalmazásának és kiegészítő elektroterápia hatásának vizsgálatát krónikus derékfájásban szenvedő betegekre. Célunk volt elsőként az irodalomban kettős vak módszerrel a termál-ásványvíz hatásának összehasonlítása a kontrollként használt csapvízzel. Elsődleges végpontként a balneoterápia hatásának felmérése céljából a résztvevők derékfájdalmában, mozgásfunkciójában és életminőségében bekövetkező változások regisztrálását jelöltük meg. Másodlagos végpontként a fájdalomcsillapító szedésében történő változás és a balneoterápia biztonságos alkalmazhatóságának felmérését tűztük ki célul.

II. A balneoterápia hatásának vizsgálatára térdízületi arthrosisban több tanulmány is készült. A balneoterápia hatását kéz kisízületi arthrosisban előttünk nem vizsgálták. Célkitűzésünk volt a termál-, ásványvíz és kiegészítő magnetoterápia hatásosságát a kéz kisízületi arthrosisban megítélni. Elsődleges végpontként a balneoterápia kézfájdalomra, kézfunkciókra és az életminőségre kifejtett hatásának felmérése szerepelt. Másodlagos végpontként arra kerestük a választ, hogy a különböző hőmérsékletű vizek által kifejtett hatásban van-e értékelhető, klinikailag jelentős különbség.

III. Térdízületi arthrosisban szenvedő betegek bevonásával korábbi vizsgálatok igazolták a balneoterápia térdízületi fájdalomcsillapító és funkciót javító hatását. A vizsgálatok jelentős részében azonban a fürdőterápiát egyéb kezelésekkel kombináltan alkalmazták. Továbbá kevés korábbi vizsgálat terjedt ki az életminőség felmérésére is. A Hévízi-tó biológiailag aktív termáltó, egyedülálló természeti jelenség, a balneoterápián belül is kitüntetett szerepe van. Célunk volt annak megítélése, hogy a Hévízi-tó vize milyen hatással bír a térdízületi arthrosisban élőkre. A vizsgálat elsődleges végpontja a balneoterápia fájdalomcsökkentő hatásának dokumentálása a nyugalmi és terheléskor jelentkező térdízületi fájdalomra. A másodlagos végpontok között a térd funkciójára és a résztvevők életminőségére kifejtett hatás vizsgálata szerepel.

ETIKAI VONATKOZÁS

A vizsgálatok tervezése, kivitelezése, dokumentálása a Good Clinical Practice irányelveinek megfelelően történt. A vizsgálati protokollokat a Regionális Etikai Bizottság engedélyezte. A résztvevőket szóban és írásban tájékoztattuk a vizsgálat céljairól, körülményeiről, a vizsgálat menetéről a beválogatás és a beteg beleegyező nyilatkozat aláírása előtt.

I. TERMÁLVÍZ ÉS KIEGÉSZÍTŐ ELEKTROTHERÁPIA HATÁSA A KRÓNIKUS DERÉKFÁJÁSRA: KETTŐS VAK, RANDOMIZÁLT, UTÁNKÖVETÉSES VIZSGÁLAT

Módszer

A celldömölki termál-, ásványvíz és kiegészítő elektroterápia krónikus derékfájásra kifejtett hatását kettős vak, randomizált, kontrollált, utánkövetéses módszerrel vizsgáltuk. A vizsgálatot a Celldömölki Vulkánfürdőben végeztük. A vizsgálatba Celldömölkön, vagy a környékén élő, 25-70 év közötti több, mint 12 hete fennálló deréktáji fájdalomban szenvedő férfi és nőbeteget válogattunk be, akik mindennapi életritmusukat és munkájukat folytatva, ambuláns formában részesültek a kezelésekből. A betegek randomizálva kerültek 2 csoportba. Az egyik csoportot termál-, ásványvízben, a kontroll csoportot pedig a termálvízzel hőmérsékletében megegyező, 34°C-os csapvízben kezeltük. A résztvevő betegek 3 héten keresztül naponta 20 perces kádfürdő kezelésben részesültek. A diadynamicus áramkezelésre (LP áramforma, amelyet derékra helyezett egységes nagyságú elektródákkal, illetve egységes, 3 perces időtartammal) heti háromszori kezelési periódusban, a fürdő előtti időpontban került sor. A kimeneteli paraméterek a következők voltak: vizuális analóg skála a betegek deréktáji fájdalmának regisztrálására (VAS 0-100 mm, VAS I: a nyugalomban jelentkező deréktáji fájdalom megítélése a beteg által, VAS II: a terhelésre jelentkező deréktáji fájdalom megítélése a beteg által, VAS III: a beteg saját állapotának megítélése, VAS IV: a beteg állapotának alakulása az orvos megítélése szerint). Az ágyéki gerinc anteflexiójának vizsgálata a Schober-jel, az ágyéki gerinc laterálflexiójának vizsgálata a Domján módszer (Domján Jobb, Bal) segítségével történt. Az ágyéki gerinc funkcionális tesztjeként az Oswestry Disability Indexet (ODI), életminőség mérésére a Short Form (36) (SF-36) kérdőívet alkalmaztuk. A vizsgált paramétereket a kezelés előtt, a kúra után a 3. héten és a 15. héten regisztráltuk. A termál ásványvíz a Cell-4 kútból származott, amely nátrium-hidrogén-karbonátos, fluoridos termálvíz, jelentős jodid tartalommal, az összes ásványi anyag tartalma 3350 mg/L. Az ásványvíz maszkírozása céljából a kádfürdő kezeléseket egy légtérű helyiségben zajlottak. A víz színét zöld dióhéj kivonattal módosítottuk. A fürdőmesterek kivételével sem a betegek, sem a vizsgáló orvosok nem tudták, hogy termál, vagy csapvízes kezelésben részesülnek-e, kérdésre sem adtak erről információt a betegeknek.

Az eredmények feldolgozását és kiértékelését MS Excel programmal végeztük. A minták statisztikai összehasonlításához egymintás (párosított) és kétmintás t-próbát alkalmaztunk. A kapott eredmények értékelésekor a kezelési szándék szerint (intention to

treat - ITT) végzett elemzés során minden besorolt beteget figyelembe vettünk. A „tisza” hatás becslése szempontjából az előírásokat pontosan betartók adatait külön is feldolgoztuk (per protokoll – PP szerinti elemzéssel). A szignifikancia határértéke $p < 0.05$ volt.

Eredmények

A 71 beválogatott betegből (termál-, ásványvizes csoport $n=36$ férfi/nő 23/13, átlagéletkor (SD) 57.6 (7.9) év, kontroll csoport $n=35$ férfi/nő 23/13, átlagéletkor (SD) 56.3 (7.5) év), 64 vett részt a kúra több mint 80 százalékában. A két csoport a kiindulási paraméterek, a demográfiai és klinikai alapadatok tekintetében statisztikai szempontból hasonló volt. A vizsgálatból 7 beteg ($n=5$ termál-, ásványvíz 3=compliance hiánya, 1=lázzal járó felső légúti fertőzés, 1=cataracta műtét, $n=2$ a csapvizes csoportból 1=tervezett nőgyógyászati műtét, 1= lázzal járó felső légúti fertőzés), az utánkövetés során további 13 fő esett ki ($n=2$ termál-, ásványvíz, $n=11$ a csapvizes csoportból compliance hiánya miatt).

Az ITT analízis a 3 hetes kezelést követően a VAS értékek csökkenését mutatta mindkét csoportban. A kezdő értékhez viszonyítva a 3. hét után mindkét terápia szignifikáns mértékben csökkentette a beteg nyugalmi fájdalmát, a terhelésre jelentkező deréktáji fájdalmat, a beteg saját állapotának megítélését, illetve javította a beteg állapotát az orvos megítélése szerint (VAS I-IV $p < 0.01$). A hosszú távú hatás elemzése során a 15. hét után a kezdő értékhez viszonyítva a termálvízzel kezelt csoportban továbbra is szignifikáns javulás volt regisztrálható a VAS I-IV paraméterekben ($p < 0.01$), szemben a kontroll csoporttal, ahol csak a VAS II, IV ($p < 0.05$) mutatott ilyen fokú változást.

Az ITT analízis során a termálvízzel kezelt és a kontroll csoport között a terápiás válasz mértékében a VAS IV paraméter mutatott szignifikáns különbséget a 3. héten ($p < 0.05$). A 15. hét után a VAS III értékben mutatott változás nagyságában volt szignifikánsan jobb a termálvízzel kezelt csoport ($p < 0.05$).

Az ágyéki gerinc mozgását és funkcióját vizsgáló tesztekben (Schober-jel, Domján módszer, ODI) a fentiekhez hasonló tendenciát figyeltünk meg. A kezdeti értékhez viszonyítva a 3. hét után a termálvízzel kezelt csoportban mind a négy tesztben szignifikáns volt a javulás, a Schober-jel ($p < 0.01$), a Domján J ($p < 0.05$), a Domján B ($p < 0.01$), és az ODI ($p < 0.01$), míg a kontroll csoportban csak a Domján J ($p < 0.05$) és B ($p < 0.01$) mutattak statisztikailag jelentős változást. A 15. hét után viszont csak a termálvízzel kezelt csoport Domján B ($p < 0.05$) és az ODI ($p < 0.01$) értékei mutattak szignifikáns javulást a kezdeti értékekhez képest.

Az ITT analízis során a termálvízzel kezelt és a kontroll csoport között a terápiás válasz (javulás) mértékében a 15. hét után a Schober-jelben ($p < 0.05$) mutatott változás nagyságában volt szignifikánsan jobb a termálvízzel kezelt csoport.

Az életminőséget vizsgáló SF36 paraméterek (PF: Physical Functioning, RF: Role Physical, BP: Bodily Pain, GH: General Health, V: Vitality, SF: Social Functioning, RE: Role Emotional, MH: Mental Health) mind a termálvízzel kezelt csoportban, mind a kontroll csoportban szignifikánsan javultak a 3. hét végére a kezdeti értékhez viszonyítva ($p < 0.01$). Bár a kiindulási értékhez képest a 15. hét után a termálvízzel kezelt csoport PF, RF, BP, GH, V, RE ($p < 0.01$), míg a kontroll csoport RF, V, RE értékei ($p < 0.05$) mutattak továbbra is szignifikáns javulást, a két csoport végállapota között nem volt igazolható statisztikailag jelentős különbség.

A termálvízzel való kezelés hatékonyabb voltának megerősítése céljából, a vizsgálat teljes hosszában közreműködő betegek adatait külön is feldolgoztuk (PP analízis), a termálvíz klinikai hatásának becslése céljából. Összesen 51 beteg ($n=29$ termál-, ásványvíz, $n=22$ a csapvizet csoportból) adatai kerültek így feldolgozásra. Az ITT analízisnek megfelelően a fent bemutatott adatokat kaptunk, viszont a csoportok közötti különbség, illetve a kezelésre adott válasz nagyságában markánsabb javulást mutatott a termálvízzel kezelt csoport, a kontroll csoporthoz viszonyítva. A termálvízzel kezelt csoportban a 3. hét után a VAS IV, a Schober-jel, az ODI, és az SF-36 BP paraméterekben ($p < 0.05$) kialakult változás között kaptunk szignifikáns eltérést; míg a 15. hét után a VAS I, Schober-jel, Domján B ($p < 0.05$) kiindulási értékéhez viszonyított változásban találtunk szignifikánsan jobbnak a termálvízzel kezelt csoportot. A PP analízis során a kontroll csoportban a 15. hét után egyik SF 36 paraméter sem mutatott szignifikáns eltérést. A két csoport összehasonlításakor a 15. héten a PF ($p < 0.05$) értékben volt szignifikánsan jelentősebb javulás a termálvízzel kezelt csoportban a kontrollhoz képest. A kezelésekkel összefüggő mellékhatást a vizsgálat során és a kezelések alatt nem észleltünk. Az analgetikus terápia változását nem tudtuk regisztrálni, mivel mindkét csoportban kevés volt a rendszeresen analgetikumot szedők száma. Emiatt ennek a paraméternek a statisztikai elemzése nem volt kivitelezhető.

II. A BALNEOTERÁPIA HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA KÉZ KISÍZÜLETI ARTHROSISBAN SZENVEDŐ BETEGEKRE, EGYSZERESEN VAK, RANDOMIZÁLT, KONTROLLÁLT, UTÁNKÖVETÉSES VIZSGÁLAT

A vizsgálatot kooperációban végeztük, és közös első szerzőként jelentettük meg dr. Horváth Katalinnal.

Módszer

A balneoterápia és kiegészítő magnetoterápia kéz kisízületi arthrosisa kifejtett hatását egyszeresen vak, randomizált, kontrollált háromkarú, utánkövetéses módszerrel vizsgáltuk. A vizsgálat helyszíne a Dombóvártól 2 km távolságra található Gunarasfürdő volt. A vizsgálatba az American College of Rheumatology kéz kisízületi arthrosis kritériumainak megfelelő, képalkotó eljárással alátámasztott (összehasonlító kéziröntgen), legalább 3 hónapja arthrosisa jellemző kézfájdalomról beszámoló, enyhe- és középsúlyos kéz kisízületi arthrosiban szenvedő, 50-70 év közötti férfi, vagy nőbeteget válogattunk be. A betegeket egy független reumatológus vizsgálta. A résztvevők ambuláns keretek között vették fel a kezeléseket, mindennapi megszokott munkájuk és életritmusuk mellett. A betegek randomizálva (számítógép által generáltan) kerültek 3 csoportba.

Mindhárom csoport, standard körülmények között magnetoterápiás (a kezekre alkalmazott mágneskarikás kezelés 60 Herz, 20 Joule, 15 perc formában) kezelésben részesült 3 héten keresztül heti három alkalommal. Két csoportot ezen felül 36°C, illetve 38°C termál-ásványvízben kezeltünk (I., II. csoport). Ezen csoportok betegei heti ötször, alkalmanként 20 perces medencefürdő kezelésben részesültek. A kimeneteli paraméterekként a betegek kéz kisízületi fájdalmának regisztrálására vizuális analóg skálát (VAS 0-100 mm, VAS I: a nyugalomban jelentkező kéz kisízületi fájdalom megítélése a beteg által, VAS II: a terhelésre jelentkező kéz kisízületi fájdalom megítélése a beteg által, VAS III: a beteg saját kéz kisízületi állapotának megítélése, VAS IV: a beteg kéz kisízületi állapotának alakulása az orvos megítélése szerint) alkalmaztunk. Manuális dynamométerrel mértük mindkét kéz szorítóerő (kg), illetve mindkét kéz I-II ujj közötti szorítóerő (kg) nagyságát, regisztráltuk a nyomásérzékeny és duzzadt ízületek számát, a reggeli ízületi merevség időtartamát, továbbá a funkció mérésére a Health Assessment Questionnaire-t (HAQ), életminőség követésére az SF-36-ot (Physical Component Summary Scale és a Mental Component Summary Scale szerint értékelve) vettük fel. A kimeneteli paramétereket a kezelés előtt, a kezeléseket után a 3. héten, majd az utánkövetés során a 13. héten regisztráltuk. A vizsgáló nem tudta, hogy a betegek melyik kezelési csoportba tartoztak, azaz a kapott terápiát illetően vak volt.

A termálvíz nátrium-hidrogén-karbonátos összetételű, jelentős fluorid tartalommal, az összes ásványi anyagtartalom 2210 mg/l, a vizsgálatban alkalmazott víz az egyik csoportban 36°C-os, a másikban 38°C-os volt.

Az adatok feldolgozását és kiértékelését MS Excel és SPSS software segítségével végeztük el. A minták statisztikai összehasonlításához egymintás (párosított) és kétmintás t-próbát, ANOVA tesztet, post hoc Scheffe és Dunett tesztek alkalmaztunk. Az eredmények kiértékelésekor a kezelési szándék szerinti elemzést végeztük el (Intention to treat analysis – ITT analízis). A szignifikancia határértéke $p < 0.05$ volt.

Eredmények

A 63 beválogatott betegből (I. csoport 36°C $n=21$ férfi/nő 4/17, átlagéletkor (SD) 63.5 (4.7) év, II. csoport 38°C $n=21$ férfi/nő 5/16, átlagéletkor (SD) 62.3 (4.8) év, III. kontroll csoport $n=21$ férfi/nő 3/18, átlagéletkor (SD) 63.8 (4.4) év) 59 vett részt a kúra több mint 80 százalékában. A két csoport a kiindulási paraméterek, a demográfiai és klinikai alapadatok tekintetében statisztikai szempontból hasonló volt. A vizsgálatból 4 beteg compliance hiánya miatt esett ki ($n=2$ I. csoport 36°C, $n=2$ III. kontroll csoportból). Két fő kivétellel az összes vizsgált személy jobbkezes volt.

A VAS skálán mért szubjektív paraméterek a termál-, ásványvízzel kezelt csoportokban a kezelés végére szignifikánsan javultak a kiindulási értékhez képest (VAS I-IV $p < 0.01$), ami az utánkövetés során is megfigyelhető volt (VAS I-IV $p < 0.01$). Szemben a kontroll csoporttal, ahol csak a VAS I ($p < 0.01$), VAS III ($p < 0.05$) értékben mutatkozott szignifikáns javulás, az önkontrollos összehasonlítás során, amit az utánkövetés során már nem tudtunk megfigyelni. A kontrollcsoporthoz viszonyítva a 36°C-os termálvízzel kezelt csoport VAS I ($p < 0.05$), a VAS II ($p < 0.05$); és a 38°C-os termálvízzel kezelt csoport VAS IV ($p < 0.01$) értékében kialakult változás mutatott szignifikáns javulást a kezelés után. Az utánkövetés során a 36°C-os termálvízzel kezelt csoport a VAS I ($p < 0.05$), VAS IV ($p < 0.05$) és a 38°C-os termálvízzel kezelt csoport VAS III ($p < 0.05$), VAS IV ($p < 0.01$) értéke mutatott szignifikáns javulást a kontroll csoporthoz viszonyítva.

A kéz szorítóerő javulása jelentős és tartós volt mindkét termálvízzel kezelt csoportban, mindegyik vizsgálati időpontban. A jobb oldali kéz szorítóerő javulása szignifikánsan nagyobb volt a 36°C-os termálvízzel kezelt csoportban a kúra végén a kontroll csoporthoz viszonyítva ($p < 0.05$). A többi vizsgálati időpontban a csoportok között nem volt jelentős különbség. A kézujjak szorítóerő változása a kontroll csoporthoz viszonyítva a 38°C-

os termálvízzel kezelt csoport jobb oldali domináns kéz ujjainál mutatott szignifikáns javulást ($p<0.05$), ami az utánkövetés során is megmaradt ($p<0.05$).

A reggeli ízületi merevségben bekövetkezett javulás mindegyik csoportban dokumentálható volt. A csoportok között egyik vizsgálati időpontban sem volt jelentős különbség. A nyomásérzékeny és a duzzadt ízületek száma a termálvízzel kiegészített kezelés során szignifikánsan csökkent a kontroll csoporthoz viszonyítva, mindkét vizsgálati időpontban ($p<0.01$).

A HAQ index mind a kezelés után ($p<0.01$), mind az utánkövetés ($p<0.01$) során csak a 38°C-os termálvízzel kezelt csoportban javult szignifikánsan a kontroll csoporthoz viszonyítva.

Az SF-36 életmódvizsgáló kérdőívvel a Physical Component Scale értékben a termálvízzel kezelt csoportokban a kúra után közvetlenül, de az utánkövetés során is jelentős és tartós javulást dokumentáltunk. A 38°C-os termálvízzel kezelt csoportnál észlelt javulás szignifikánsan jobb volt a kontroll csoporthoz képest három hét után ($p<0.05$). A Mental Component Summary érték csak a termálvízzel kezelt csoportokban javult. A 36°C-os termálvízzel kezelt csoportnál a javulás szignifikánsan nagyobb volt a kontroll csoporthoz képest a kezelés után ($p<0.05$). Az utánkövetés során egyik termálvizes csoportnál tapasztalt javulás sem volt szignifikáns a kontroll csoporthoz viszonyítva.

Közvetlenül a két különböző hőfokú termálvíz hatását összehasonlítva, a kezelésre kialakult változást vizsgálva nem találtunk jelentős különbséget a két csoport között.

A kezelés során mellékhatást nem észleltünk.

III. A HÉVÍZI-TÓ HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA PRIMÉR TÉRDÍZÜLETI ARTHROSISBAN SZENVEDŐ BETEGEKRE, EGYSZERESEN VAK, RANDOMIZÁLT, KONTROLLÁLT, UTÁNKÖVETÉSES VIZSGÁLAT

Módszer

A Hévízi-tó hatásának vizsgálatára, primér térdízületi arthrosisban szenvedő betegek bevonásával randomizált, kontrollált, egyszeresen vak, utánkövetéses vizsgálatot végeztünk. A vizsgálat a Hévízi Gyógyító és Szent András Reumakórházban zajlott. A vizsgálatba 45-75 év közötti, képalkotó eljárással diagnosztizált (2 évnél nem régebbi összehasonlító térd rtg felvétel) és dokumentált, enyhe és közép súlyos az American College of Rheumatology térdarthrosis kritériumainak megfelelő primér bilaterális térdízületi arthrosisban szenvedő

férfi- és nőbeteget vontunk be, akik legalább 3 hónapja arthrosisra jellemző térdfájdalomban szenvedtek. A beválogatott betegek a kezeléseket ambuláns formában vették fel, amely mellett folytatták mindennapi tevékenységüket és munkájukat. A betegek randomizálva (számítógép által generáltan) kerültek 2 csoportba.

Az egyik csoportot a Hévízi-tóban, a kontroll csoportot pedig a medencefürdőben, a termálvízzel hőmérsékletében megegyező, csapvizes medencében kezeltük. A vizsgálat alatti időszakban a vizsgálat helyszínéül szolgáló fedett tófürdőben a víz hőfoka 32-34°C között mozgott. A betegek a hét 5 napján, napi 30 perces standardizált Hévízi-tó, illetve medencefürdő kezelésben részesültek. A betegeket megkértük, hogy a fürdés során ne ússzanak. A betegek nem részesültek egyéb fizioterápiás kezelésben. Kimeneteli paraméterekként rögzítésre került a betegek térdtáji fájdalomának és állapotának alakulása vizuális analóg skála használatával (VAS 0-100 mm, az alábbi szempontok szerint: VAS I: a nyugalomban jelentkező térdfájdalom megítélése a beteg által, VAS II: a terhelésre jelentkező térdfájdalom, megítélése a beteg által, VAS III: a beteg térdének állapota saját megítélése szerint, VAS IV: a beteg térdének állapota az orvos megítélése szerint). Emellett a térdflexió szögét, a térd körfogatát, lépcsőn felfelé járás sebességét mértük, és kitöltöttük a Western Ontario and McMaster Universities Arthritis (WOMAC), és az EuroQoL-5D (EQ-5D) életminőség mérésére alkalmas önkitöltős kérdőívet. A betegek vizsgálata a kúra előtti héten, a kúra befejezését követően a harmadik héten, és az utánkövetés során a 15. héten történt. A Hévízi-tó termálvize szénsavas, kénes, kalcium-magnézium-hidrogén-karbonátos, igen enyhe radon-tartalmú, összes ásványianyag tartalma 754 mg/L.

A vizsgálat tervezésekor az erő nagyságának előre megszabott értékéből (VAS - fájdalomcsökkenés) kiindulva, meghatároztuk a szükséges minta elemszámot. Az adatok feldolgozását és kiértékelését MS Excel program segítségével végeztük. A minták összehasonlításához egymintás és kétmintás t-próbát alkalmaztunk. Az eredmények kiértékelésekor a kezelési szándék szerinti elemzést végeztük el (ITT analízis). A szignifikancia határértéke $p < 0.05$ volt.

Eredmények

A 77 beválogatott betegből (Hévízi-tó $n=38$ férfi/nő 8/30, átlagéletkor (SD) 65.6 (6.4) év, csapvizes csoport $n=39$ férfi/nő 9/30, átlagéletkor (SD) 65.5 (7.7) év), 75 vett részt a kúra több mint 80 százalékában. A két csoport a kiindulási paraméterek, a demográfiai és klinikai alapadatok tekintetében statisztikai szempontból hasonló volt. A vizsgálatból 2 beteg esett ki ($n=1$ termál-, ásványvíz: térdízületi gyulladás, $n=1$ a csapvíz: erysipelas). 2 beteg a kontrollcsoportból compliance hiánya miatt nem jelent meg a III. vizsgálaton.

A VAS skálán mért szubjektív paraméterek a Hévízi-tóban kezelt csoportban a kiindulási értékhez képest szignifikánsan javultak (VAS I-IV $p < 0.01$), ami az utánkövetés során is megfigyelhető volt (VAS I-IV $p < 0.01$). A kontrollcsoportban a VAS II ($p < 0.05$), VAS III-IV ($p < 0.01$) paraméterekben észleltünk jelentős javulást a kúra végén, amely az utánkövetés során VAS III-IV ($p < 0.01$) értékeknél volt tetten érhető. A két csoportban a kúra végeztével, és az utánkövetés végére kialakult változás összehasonlításakor a javulás mértéke a VAS I-IV értékek ($p < 0.01$) esetében szignifikánsan nagyobb volt a termálvízzel kezelt csoportban.

A Hévízi-tóban fürdő csoportban a WOMAC index mindhárom paraméterében (fájdalom, ízületi merevség, fizikai funkció) szignifikáns javulást találtunk a kúra utáni ($p < 0.01$) és az utánkövetés vizsgálat ($p < 0.01$) során egyaránt. A kontrollcsoportban a kiinduláshoz képest a kúra utáni fájdalom csökkenés volt szignifikáns ($p < 0.01$). A termálvízzel kezelt csoportban a változás mértéke markánsabb volt. A csoportokban létrejött változás összehasonlítása során a termálvízzel kezelt csoportban észlelt javulás szignifikánsan jobb volt a kontrollcsoporthoz viszonyítva a WOMAC index mindhárom paraméterében a kezelés után (fájdalom $p < 0.05$, ízületi merevség $p < 0.01$, fizikai funkció $p < 0.01$), a 15. heti utánkövetés során a fizikai funkcióban ($p < 0.05$).

A térd mozgásának jellemzésére a flexió mértékének a változását vizsgáltuk. A kezelés hatására mindkét csoportban, a térdek flexiója javult. A termálvízzel kezelt csoportban a mozgásfunkció javulás szignifikánsan nagyobb volt a kontroll csoporthoz viszonyítva a kezelés után a jobb ($p < 0.01$), és a bal oldali térd flexió változásának tekintetében ($p < 0.05$), az utánkövetés során hasonló eredményt kaptunk, mindkét oldali térdflexió ($p < 0.01$) vizsgálatokor. A térd körfogat változásánál a kiindulási állapothoz képest mindkét csoportban kisfokú körfogat csökkenés következett be. A két csoport összehasonlításakor nem találtunk jelentős különbséget. A kezelés hatására mindkét csoportban a lépcsőn felfelé járás sebessége növekedett, az egységnyi távolságot rövidebb idő alatt tudták teljesíteni. A termálvízzel kezelt csoport járássebessége kissé nagyobb mértékben javult a kiindulási állapothoz képest, mint a kontrollcsoportban. A két csoport összehasonlítása nem mutatott szignifikáns különbséget.

Az EQ-5D az egészséggel kapcsolatos életminőség általános mérésére alkalmas kérdőív hasznossági indexe a termálvízzel kezelt csoportban tartós, szignifikáns életminőség javulást mutatott a kontrollcsoporthoz viszonyítva a kezelés után ($p < 0.05$) és az utánkövetéskor is ($p < 0.05$). Az EQ-5D VAS skálán mért a válaszadók önmaguk egészségi állapotát jellemző paramétere kisfokú javulást mutatott, viszont a változás nem volt statisztikailag jelentős a két csoport között.

MEGBESZÉLÉS, KÖVETKEZTETÉSEK, ÚJ EREDMÉNYEK

I. Randomizált, utánkövetéses vizsgálatunk az első, amely csapvízzel kontrollálva, kettős vak módszerrel vizsgálta a balneoterápia hatásosságát krónikus derékfájás kezelésében kiegészítő elektroterápia mellett.

A vizsgált paraméterek összességében, mindkét csoportban élettanilag pozitív irányú tendencia volt megfigyelhető. A termál-, ásványvízzel kezeltknél a javulás markánsabban jelentkezett és tartósabbnak bizonyult, több esetben mutatkozott a javulás statisztikailag jelentősnek a csoporton belüli és csoportok közötti változás összehasonlításakor. Azonban a kontroll csoporthoz viszonyítva a teoretikusan elvárt jelentősebb javuláshoz képest kisebb mértékben mutatkozott meg a két csoport között statisztikailag jelentős különbség (VAS III, IV, Schober-jel). A termálvíz fájdalomcsillapító hatása közismert, ugyanakkor a kontroll csoportban bekövetkezett rövid távú javulás, a melegvíz előnyös, lazító hatását igazolta. Az esetünkben alkalmazott elektroterápia lényeges analgetikus hatást nem fejtett ki. Az ITT analízissel szemben a PP elemzés során több vizsgált paraméterben is jobbnak bizonyult a termálvízzel kezelt csoport a kontroll csoporthoz viszonyítva (3. hét végén VAS IV, Schober jel, ODI, SF-36 Bodily Pain, 15. hét végén VAS I, Schober-jel, Domján Bal, SF-36 Physical Functioning). Nyilvánvaló hogy a PP analízis statisztikai ereje kisebb a kettős vak placebo kontrollos vizsgálatban, de a terápiás hatás becslése szempontjából fontosnak tartottuk a vizsgálati protokoll szerint eljáró betegek eredményét is bemutatni, így nem csak a tendencián volt látható, hanem statisztikai módszerekkel is igazolható volt jelentősebb különbség. A kezelésekkel összefüggő mellékhatást nem észleltünk. Az analgetikus terápia változását nem tudtuk regisztrálni, mivel mindkét csoportban kevés volt a rendszeresen fájdalomcsillapítót szedők száma.

A kapott eredmények alapján a termál-, ásványvízzel való kezelést hatásos terápiás módszernek tekinthetjük a krónikus derékfájás kezelésében, amely a deréktáji fájdalmat, a funkciót és az életminőséget is javítja. A termálvízzel és a csapvízzel kezelt csoport közötti különbségek alapján a termálvízzel való kezelést, derékfájás kezelésében bizonyítottan hatásosabb alapnak, illetve a gyógyszeres és egyéb fizioterápiás kezelések hatékony kiegészítésének tekinthetjük, figyelembe véve a pozitív hatások összeadódását, felerősödését.

II. Randomizált, háromkarú, kontrollált, egyszeresen vak, utánkövetéses vizsgálatunk az első az angol nyelvű irodalomban, amely a balneoterápia és kiegészítő magnetoterápia hatását kéz kisízületi arthrosisban vizsgálta.

A vizsgálatot az Osteoarthritis Research Society International kéz kisízületi arthrosisokkal kapcsolatos klinikai vizsgálatokra vonatkozó ajánlásait követve terveztük meg és a kivitelezés is ezen irányelvekre épült.

Eredményeink alapján a 36°C-os és a 38°C-os termál-, ásványvíz és magnetoterápia kombinációja a csak magnetoterápiában részesülőkkel összehasonlítva jelentősen csökkentette a kéz kisízületi fájdalmat, a nyomásérzékeny és duzzadt ízületek számát, javította a kéz funkcióját és az életminőséget a terápiát követően, valamint az utánkövetésnél is.

A kontroll csoportban bekövetkezett kismértékű javulás a magnetoterápia hatásának tulajdonítható.

Bár a 36°C és 38°C-os ásványvizek hatására kialakult terápiás válaszok direkt összehasonlítása statisztikailag jelentős különbséget nem mutatott, felvethető a melegebb, 38°C-os termálvíz hatásosabb volta, mivel a kontroll csoporthoz viszonyítva a jobb kézujjak szorítóereje, és a HAQ paraméterek hosszabb távon is szignifikáns javulást mutattak, szemben a 36°C-os vízzel.

A kezelés során mellékhatást nem észleltünk. Eredményeink alapján megállapítható, hogy a balneoterápia a kéz kisízületi arthrosis kezelésében eredményesen alkalmazható, biztonságos terápiás eszköz.

A vizsgálat erejét növelte volna a magasabb beteglétszám. A kutatás korlátjának tekinthető az is, hogy kettős vak metodika kivitelezése nem állt módunkban, és a vizsgálat végzésekor nem állt rendelkezésünkre a kéz funkcióját mérő, magyar nyelvre validált kérdőív, emiatt a HAQ-ot alkalmaztuk.

III. A randomizált, kontrollált, egyszeresen vak, utánkövetéses vizsgálatunkban a Hévízi-tó termálvizének térdízületi arthrosisban szenvedők térdfájdalmára, a térd funkciójára és életminőségükre kifejtett hatását kutattuk.

A vizuális analóg skálán mért nyugalomban és terheléskor jelentkező fájdalom nagyságát jelző paraméterek, és a WOMAC fizikai funkció paramétere, a térd flexiójának szöge, az EQ-5D az egészséggel kapcsolatos életminőség általános mérésére alkalmas kérdőív index értékeinek javulása nagyobb mértékű, statisztikailag jelentős és tartósabb volt a termálvízzel kezelt csoportban, mint a csapvízzel kezelt kontrollcsoportban. A két csoport

közötti különbség szignifikáns volt az előbb említett vizsgálati paraméterekben a terápiát követően és az utánkövetés során is.

A statisztikai feldolgozás alapján a kapott eredmények tükrözik a termálvízzel kezelt csoportban észlelt, a kontrollcsoporthoz viszonyított fájdalomcsökkenésben, a térd funkciójának és az életminőségben megmutatkozó jelentősebb javulást. A csapvízzel történt kezelés során szintén dokumentálhattunk pozitív élettani változást, ami hatásában és tartósságában elmaradt a termál-, ásványvízzel történt kezeléshez képest.

A tó fedett részében fürdőzőknek, habár nem úszhattak, a víz mélysége miatt nagyobb volt a mozgási lehetőségük, ez befolyásolhatta a funkcióbeli javulást. Nagyobb betegszám a vizsgálat erejét növelhette volna. A Hévízi-tóban való fürdés nem tette lehetővé a kettős vak módszer elvégzését sem.

Vizsgálatunkkal növeltük azon bizonyítékok számát, amely térdarthrosis kezelésében a balneológia hatásosságát támasztják alá. A térdarthrosis kezelésében általánosan alkalmazott gyógyszeres, nem szteroid gyulladáscsökkentő terápia folyamatos szedése mellett gyakran előforduló mellékhatások miatt a balneoterápia hasznos, kiegészítő eszköze lehet a térdarthrosis kezelésének.

A balneoterápia hatását gyakran a környezetváltozásnak tulajdonítják, ennek kiküszöbölése érdekében mindhárom vizsgálatban, a fürdőterápiát ambuláns formában alkalmaztuk.

A jövőben elvégzett balneoterápia klinikai hatását felmérő vizsgálatokat érdemes nagyobb betegszám bevonásával, akár multicentrikus keretek között elvégezni és kiegészíteni költséghatékonysági elemzéssel.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK

I. **Kulisch Á**, Bender T, Németh A, Szekeres L. Effect of thermal water and adjunctive electrotherapy on chronic low back pain: a double-blind, randomized, follow-up study.

J Rehabil Med 2009; 41: 73-9. **IF: 1.882**

II. Horváth K*, **Kulisch Á***, Németh A, Bender T. Evaluation of the effect of balneotherapy in patients with osteoarthritis of the hands: a randomized controlled single-blind follow-up study. Clin Rehabil 2012; 26: 431–441. **IF: 2.191**

(* Katalin Horváth and Ágota Kulisch contributed equally to this work.)

III. **Kulisch Á**, Benkő Á, Bergmann A, Gyarmati N, Horváth J, Kráncz Á, Mándó Zs, Matán Á, Németh A, Szakál E, Szántó D, Szekeres L, Bender T.: Evaluation of the effect of Lake Hévíz thermal mineral water in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled, single-blind, follow-up study. Eur J Phys Rehabil Med. 2014; 50(4): 373-81. **IF: 2.060**

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁVAL ÖSSZEFÜGGŐ KÖZLEMÉNYEK

Gyarmati N., **Kulisch Á.**: History and description of Hévíz spa with special emphasis on weight-bath. Press. Therm. Climat. 2008; 145: 233-242.

Bender T., **Kulisch Á.**, Kovács Cs., Horváth K., Gyarmati N., Tefner I., K.. A balneoterápia jelentősége az osteológiában. Lege Artis Med. 2012; 22: 655-60.

Kulisch Á., Horváth K., Németh A., Bender T. A balneoterápia és kiegészítő elektroterápia hatásának vizsgálata térdarthrosisban szenvedő betegekre. Balneológia, Gyógyfürdőügy, Gyógyidegenforgalom, XXXIII. Évfolyam 1. szám, Budapest, 2014.

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁTÓL FÜGGETLEN KÖZLEMÉNYEK

Kulisch Á., Fekete S., Osváth P. Öngyilkosságot elkövetők búcsúleveleinek grafológiai elemzése. Psychiatria Hungarica, 2000, 15 (2): 575-582.

Kulisch Á., Lengyel Zs., Battyáni Z., Szekeres Gy. Sejtproliferáció és apoptózis immunmorfológiai vizsgálata melanóma malignumban. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle 2001. 77. évf. 6. 255 - 258.

KÖNYVFEJEZET

Kulisch Ágota, Horváth Katalin, Kovács Csaba. Hidroterápia és hidroterápiás eljárások In: Bender T, szerk. Balneoterápia és hidroterápia. Budapest, Medicina Könyvkiadó Zrt; 2014: 153-177.

Gyarmati Noémi, **Kulisch Ágota**, Mándó Zsuzsanna. A balneológia helye az egészségturizmusban. In: Lőke Zs., szerk. Desztinációmenedzsment az egészségturizmusban. Keszthely, Pannon Egyetem Georgikon Kar, Keszthely 2014: 77-107.

NEMZETKÖZI ÉS HAZAI KONFERENCIÁN AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁBAN ELHANGZOTT ELŐADÁSOK, IDÉZHETŐ ABSZTRAKTOK

Ágota Kulisch, Alice Dalmadi, Magdolna Mózes, Sándor Kertai, György Végh, László Haraszi, Agnes Vathy, Agnes Czibalmos. The therapeutics effects of Hévíz thermal water in osteoporosis and LBP. (oral presentation) 35 th World Congress of ISMH 2006, Istanbul

Kulisch Ágota, Dalmadi Alice, Mózes Magdolna, Kertai Sándor, Végh György, Haraszi László, Vathy Ágnes, Czibalmos Ágnes. A hévízi termálvíz hatásának vizsgálata osteoporosisban és krónikus LBP-ben szenvedő betegeken. Magyar Balneológiai Nagygyűlés, 2006, Debrecen

Kulisch Ágota, Németh András, Szekeres László, Bender Tamás. The therapeutic effects of Celldömök thermal water in low back pain. V. Hungarian-Turkish Balneological Symposium 2007, Hévíz

Kulisch Ágota, Németh András, Szekeres László, Bender Tamás. A celldömölki ásványvíz gyógyhatásának vizsgálata LBP-ben szenvedő betegeken. Kettős vak, randomizált, placebo kontrollált vizsgálat. Magyar Reumatológusok Egyesülete Ifjúsági Fórum 2007, Noszvaj

Kulisch Ágota, Németh András, Szekeres László, Bender Tamás. A celldömölki ásványvíz gyógyhatásának vizsgálata LBP-ben szenvedő betegeken. Kettős vak, randomizált, placebo kontrollált vizsgálat. Magyar Balneológiai Nagygyűlés 2007, Esztergom

Horváth Katalin, **Kulisch Ágota**, Németh András, Szekeres László, Bender Tamás. A gunarasi termál-ásványvíz gyógyhatásának vizsgálata primér kézarthrosisban szenvedő betegeken. (oral presentation) 37th World Congress of ISMH 2010, Paris

Kulisch Ágota Balneotherapy in Hévíz Conference on „Rehabilitation and wellness services in Hungary”. 2010, Vilnius

Kulisch Ágota, Horváth Katalin, Németh András, Szekeres László, Bender Tamás. A gunarasi termál-ásványvíz gyógyhatásának vizsgálata primér kézarthrosisban szenvedő betegeken Magyar Balneológiai Nagygyűlés 2010, Gyula

Kulisch Ágota, Benkő Ágota, Bergmann Annamária, Gyarmati Noémi, Horváth József, Kránicz Ágota, Mándó Zsuzsanna, Matán Ágnes, Németh András, Szakál Erika, Szántó Dóra, Szekeres László, Bender Tamás. A Hévízi-tó termál-ásványvizének vizsgálata primér térdarthrosisban szenvedő betegekre (randomizált, kontrollált, egyszeresen vak, utánkövetéses vizsgálat). Magyar Balneológiai Nagygyűlés 2012, Hajdúszoboszló

Kulisch Ágota, Benkő Ágota, Bergmann Annamária, Gyarmati Noémi, Horváth József, Kránicz Ágota, Mándó Zsuzsanna, Matán Ágnes, Németh András, Szakál Erika, Szántó Dóra, Szekeres László, Bender Tamás. Evaluation of the effect of Hévíz thermal water in patients with, osteoarthritis of the knee (a randomized controlled single-blind follow-up study). (poster presentation) Controversies in Rheumatology and Autoimmunity, 2013, Budapest

Kulisch Ágota, Benkő Ágota, Bergmann Annamária, Gyarmati Noémi, Horváth József, Kránicz Ágota, Mándó Zsuzsanna, Matán Ágnes, Németh András, Szakál Erika, Szántó Dóra, Szekeres László, Bender Tamás. A Hévízi-tó termál-ásványvizének vizsgálata primér térdarthrosisban szenvedő betegekre. "Az egészségturizmus orvosi és turisztikai szemmel". 2013, Hévíz

Kulisch Ágota, Benkő Ágota, Bergmann Annamária, Gyarmati Noémi, Horváth József, Kránicz Ágota, Mándó Zsuzsanna, Matán Ágnes, Németh András, Szakál Erika, Szántó Dóra, Szekeres László, Bender Tamás. A Hévízi-tó termál-ásványvizének vizsgálata primér térdarthrosisban szenvedő betegekre (randomizált, kontrollált, egyszeresen vak, utánkövetéses vizsgálat). Orvosi Rehabilitáció és Fizikális Medicina Magyarországi Társasága XXXII. Vándorgyűlése 2013, Miskolc

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom Dr. Bender Tamás Tanár Úrnak, témavezetőmnek, folyamatos és önzetlen támogatásáért, amelyet ismeretségünk kezdetétől fogva PhD éveim alatt nyújtott.

Köszönetemet fejezem ki dr. Szekeres Lászlónak, aki amellet, hogy támogatta balneológiai érdeklődésemet, reumatológussá válásomat alapvetően segítette és meghatározta.

Köszönöm Dr. Czirják László Tanár Úrnak és az általa vezetett PTE ÁOK Reumatológiai és Immunológiai Klinika Kollégáinak szakképzésem során biztosított iránymutatásait.

Külön köszönöm dr. Németh Andrásnak a statisztikai feladatok elvégzését, és a publikációk elkészítésében nyújtott segítséget.

Köszönet illeti dr. Dalmadi Alicet első balneológiai vizsgálatunkért.

Külön köszönet dr. Horváth Katalinnak közös, jó hangulatú munkánkért.

Hálásan köszönöm dr. Kránicz Ágotának a mindennapi munka során nyújtott támogatást és szakmai segítséget.

Köszönöm a Szent András Reumakórház mindenkori vezetőinek, és dr. Mándó Zsuzsannának, hogy munkámat támogatta és segítette.

Köszönöm Kórházunk D és G osztályán dolgozóknak a mindennapi közös munkát.

Szeretettel köszönöm Anyukámnak a bátorítást és háttérmunkát, amelyet mind a mai napig végez, hogy támogasson. Férjemnek, gyerekeimnek, családom tagjainak pedig külön köszönöm a türelmet, szeretetet és kitartást, amely lehetővé tette munkáim elvégzését.