

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

A BALNEOTERÁPIA HATÁSA
KRÓNIKUS FÁJDALOMMAL JÁRÓ
MOZGÁSSZERVI KÓRKÉPEKBEN

Doktori tézisek

DR. TEFNER ILDIKÓ KATALIN

Témavezető:
Prof. Dr. Bender Tamás,
az MTA doktora

Szeged, 2014

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

A BALNEOTERÁPIA HATÁSA KRÓNIKUS FÁJDALOMMAL JÁRÓ MOZGÁSSZERVI KÓRKÉPEKBEN

Doktori tézisek

DR. TEFNER ILDIKÓ KATALIN

Doktori iskola vezetője:

Dr. Kemény Lajos,
az MTA doktora

Doktori program címe:

Klinikai és kísérletes kutatás a helyreállító és szervkimélő 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, 2014

A disszertáció alapját képező cikkek részleteinek a tézis céljából való felhasználása a Springer Science+Business Media szíves engedélyével történt.

BEVEZETÉS

A balneoterápia a természetes ásványvizek, az iszap és a természetben található gázok orvosi felhasználását jelenti terápia, prevenció illetve rehabilitáció (funkció javítása) céljából. A felhasználás módja lehet immerzió, az ásványvíz belsőleg fogyasztása, az iszap pakolás formájában való alkalmazása, illetve az ásványvizek és a gázok inhalációja.

A krónikus fájdalommal járó, főként degeneratív eredetű, illetve lágyrész fájdalommal jelentkező mozgásszervi kórképek terápiájában a balneoterápiának évszázadok óta hagyománya és erre épülő kultúrája van számos egymást követő korszakban és civilizációban. Ugyanakkor a balneoterápiát nem sorolják a bizonyítékon alapuló medicina sorába a degeneratív eredetű, illetve a lágyrész fájdalommal járó mozgásszervi kórképek vonatkozásában sem, és nem vagy csak alacsony szinten képezi a gyakorlati orvoslás által követendő nemzetközi terápiai ajánlások részét.

Az evidence based medicina alapját képező, nagy betegszámon történő, optimálisan kettős vak, kontrollált vizsgálat végzése balneoterápia hatásvizsgálatánál nem mindig megoldható, elsősorban technikai okok (pl. placebo előállításának korlátai) és a gyógyszerügyi érdekeltség hiánya miatt is adódó pénzügyi problémák miatt. Ráadásul e tradícióval bíró, empirikus alapon működő terápiánál az evidence based medicina érája előtt nem is volt igény, szükség bizonyítékokra.

Az térdarthrózis kezelésében az EULAR (The European League Against Rheumatism) 2003-ban még „B” erősségű bizonyítékok alapján javasolta a balneo- és hidroterápiás eljárásokat, azonban 2013-ban – hivatkozva arra, hogy nem elérhető és elterjedt minden országban – említést sem tett a balneoterápiáról. Előrelépés, hogy az OARSI (Osteoarthritis Research Society International) 2014-ben a generalizált és a társbetegségekkel járó térdarthrózisban a balneoterápiát pl. a per os alkalmazott és a helyi NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drugs) terápiával egy szinten javasolta.

Bár a gyakorlatban elterjedt és hagyományokkal bíró módszer, a krónikus derékfájdalomra vonatkozó terápiai irányelvekben a hidro- és balneoterápiáról nem esik szó, vagy nem tartják hatékonynak.

Fontos kiemelni, hogy a degeneratív eredetű, illetve lágyrész fájdalommal járó krónikus mozgásszervi kórképek ajánlott terápiájának megvannak a maga kor-

látai, és a gyógyszeres, különösen a NSAID terápia többek között a gasztrointesztinális mellékhatások miatt is komoly finansiális és egészséggazdasági vonzattal jár.

Az ajánlások alapját képező, balneoterápia hatására vonatkozó bizonyíték valóban kevés. Térdartrózis és krónikus derékfájás vonatkozásában van a legtöbb adatunk, de a szisztémás áttekintések és metaanalízisek szerzői a nem megfelelő metodikával történt, heterogén vizsgálatok miatt többségében nem tudtak levonni konklúziót a balneoterápia hatására vonatkozóan. Megjegyezzük, hogy – bár nem önmagában, hanem egyéb kezelések mellett alkalmazott – hidro- és balneoterápia fibromyalgiára való kedvező hatását több meta-analízis is igazolja. Bár a balneoterápiának hagyománya van számos egyéb kórkép, pl. a krónikus váll fájdalom kezelésében is, az ásványvízben való fürdés hatását itt még nem is vizsgálták.

A fentiek alapján elmondható, hogy sürgető szükség van balneoterápia területén hatást megítélő, megfelelő metodikával történő vizsgálatok végzésére. Munkám célja az volt, hogy a balneoterápia krónikus fájdalommal járó, főként degeneratív eredetű mozgásszervi kórképekre való hatását megfelelő metodikai vizsgálatokkal megítéljem, és ezzel elősegítsem azt, hogy a balneoterápia az evidence-based medicina, illetve a terápiás ajánlások megfelelő helyére kerüljön.

CÉLKITŰZÉSEK

I. Ásványvízben való fürdés hatásának vizsgálata

I./1. Krónikus derékfájásra való hatást vizsgáló munkák metaanalízise szerint – bár van rá adat – nem igazolt a balneoterápia hatása a vizsgálatok metodikai hiányosságai miatt. Azóta két csapvízzel kontrollált vizsgálat mutatta ki a balneoterápia kedvező hatását krónikus derékfájásra. Célkitűzésünk volt annak megítélése, hogy a mátradereskei magas ásványanyag tartalmú vízben való fürdés e két vizsgálathoz hasonlóan kedvező hatással van-e a krónikus derékfájdalomban szenvedő betegek klinikai paramétereire és életminőségére?

I./2. Az ásványvízben fürdés krónikus váll fájdalomra való hatását még nem vizsgálták. Célunk volt annak megítélése, hogy a gyógytorna és a transcutan elektromos ideg ingerlés (transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS) kedvező hatását a hozzáadott balneoterápia fokozza-e a klinikai paraméterek és az életminőség vonatkozásában?

II. Iszapkezelés hatásának vizsgálata

II./1. Az eddigi kontrollált klinikai vizsgálatok alapján van adat az iszapkezelés fájdalomcsökkentő és az ízületi mozgásfunkciót, életminőséget hosszú távon is javító hatására térdízületi artrózisban, azonban a kettős vak kontrollált módszer és a terápia megfelelő ellenőrizhetősége egyik vizsgálatnál sem teljesült egyszerre. Emiatt munkánk célja az volt, hogy kettős vak kontrollált módszerrel és a terápia körülményeinek adekvát kontrollja mellett ítéljük meg a terápiás hatást a klinikai paraméterekre, az életminőségre és a gyógyszerigényre. A kontroll csoport egy mesterségesen előállított, szemcsés szerkezetű, iszaphoz hasonló fizikai tulajdonságokkal bíró pakolást kapott.

II./2. Kerestük a választ, hogy a térdízületre alkalmazott iszappakolás komplex terápia (medencefürdő, víz alatti gyógytorna, magnetoterápia) mellett alkalmazva mennyiben jelent kedvező additív hatást a betegek klinikai paramétereire, életminőségére az iszappakolást nem, csak komplex terápiát kapó csoporthoz képest?

III. Török és izraeli szerzők országuk balneoterápia területén végzett munkáiból szisztemás összefoglalót készítettek. Célkitűzésünk volt hasonló módon szisztemás áttekintést adni a Magyarországon balneoterápia területén végzett munkákról.

I./1. MAGAS ÁSVÁNYIANYAG TARTALMÚ VÍZ HATÁSA KRÓNIKUS DERÉKFÁJÁSBAN. RANDOMIZÁLT, KONTROLLÁLT, EGYES VAK, NYOMON KÖVETÉSES PILOT VIZSGÁLAT

Módszer

A mátraderecskei ásványvíz krónikus derékfájásra való hatásának randomizált, kontrollált, egyes vak, nyomon követéses vizsgálatát végeztük két csoportban.

A kezelés a mátraderecskei fürdő ásványvizes medencéjében, illetve a mofetta épületében található csapvizes medencében zajlott. Az egyik csoport ásványvízben, a másik csoport csapvizes medencében fürdött 3 héten keresztül, heti 5 nap, összesen 15 alkalommal, alkalomként 30 percig, a víz hőmérséklete mindkét esetben 31 °C volt. A betegek tudták, melyik medencében milyen víz volt, ugyanis az ásványvíz imitálása nem volt megoldható. Az első fürdés előtt (0. hét), a 15. fürdés után (3. hét), a kezelések befejezését követően 3 héttel (6. hét) és 10 héttel (13. hét) rögzítésre került a nyugalmi és a terheléskor fennálló derékfájdalom mértéke vizuális analóg skálán (VAS) mérve, a lumbalis gerinc anteflexió és kétoldali lateroflexió mértéke, az Oswestry Index, az életminőségre vonatkozó EuroQol-5D és Short Form (36) Health Survey (SF-36) kérdőívek, továbbá a krónikus derékfájás miatti analgetikum és NSAID igény.

A statisztikai számítás MS Excel software segítségével történt. Az adatokat egy- mintás t-próba és kétmintás t-próba segítségével dolgoztuk fel. Intention-to-treat (ITT) analízis szerint dolgoztunk. A szignifikancia határértéke 0,05 volt.

Eredmények

60 beteget randomizáltunk, 30-an az ásványvízben (átlagéletkor 63,57±8,6 év), 30-an a csapvízben fürdő kontroll (átlagéletkor 64,33±6,6 év) csoportba kerültek. A nyugalomban és a terheléskor fennálló derékfájdalom VAS score, a lumbalis gerinc anteflexió és kétoldali lateroflexió, továbbá az Oswestry Index az ásványvízben kezelt csoportban szignifikánsan javult a fürdőkúra végén a kezdeti állapothoz

képest. Ez a változás a nyomon követés végéig (6. héten és 13. héten) szignifikáns volt a fürdőkúra előtt mért értékekhez képest ($p < 0,01$). A kontroll csoportnál nem történt szignifikáns változás. A két csoportnál leírt értékek közötti különbség szignifikáns volt a fürdőkúra végén, és ez szignifikáns maradt az után követés során is ($p < 0,05$ illetve $p < 0,01$).

Az életminőségre vonatkozó EuroQol-5D index az ásványvízben fürdött betegek-nél szignifikánsan javult a fürdőkúra végén a kezdeti állapothoz képest, és ez a változás a fürdőkúra befejezését követően még 3 hétig szignifikáns maradt ($p < 0,01$). A kontroll csoportnál ellenkező irányú tendencia volt megfigyelhető. A két csoportnál mért értékek közötti különbség szignifikáns volt a fürdőkúra végén ($p < 0,01$), és ez az után követés során a 6. héten ($p < 0,01$) és a 13. héten ($p < 0,05$) egyaránt megfigyelhető volt.

Az általános egészségi állapotot jelző VAS score az ásványvízben kezelt csoportban szignifikánsan javult a fürdőkúra végén, mely az után követés végéig szignifikáns maradt a kezdeti állapothoz képest ($p < 0,01$). A kontroll csoportnál szignifikáns rosszabbodás volt észlelhető a fürdőkúra végén ($p < 0,05$), mely a után követés során is fennállt ($p < 0,01$). A két csoport közötti különbség a fürdőkúra végén és az után követés során végzett méréseknél egyaránt szignifikáns volt ($p < 0,01$).

Az SF-36 életminőségre vonatkozó kérdőív valamennyi komponense az ásványvízzel kezelt csoportnál javuló tendenciát mutatott a fürdőkúra végén, ez az általános egészségre és szociális működésre vonatkozó komponensek kivételével szignifikáns volt a kezdeti állapothoz képest ($p < 0,01$). A kontroll csoportnál ellenkező irányú tendencia volt megfigyelhető, mely e fenti két komponens vonatkozásában szignifikáns volt ($p < 0,05$ és $p < 0,01$). A két csoport közötti különbséget valamennyi komponensnél a fürdőkúra végén szignifikánsnak találtuk ($p < 0,05$ illetve $p < 0,01$). Ez a különbség a nyomon követés végéig többségében (a fürdőkúra befejezését követően 3 héttel mért vitalitásra vonatkozó komponens, illetve az után követés végén mért fizikai szerepet és szociális működést jelző komponensek kivételével) szignifikáns maradt ($p < 0,05$ illetve $p < 0,01$).

A krónikus derékfájás miatti analgetikum és NSAID igény az ásványvízzel kezelt csoportban a fürdőkúra végén szignifikánsan csökkent a kezdeti állapothoz képest, mely a nyomon követés végéig szignifikáns maradt a kezdeti állapothoz képest ($p < 0,05$). A kontroll csoportban nem volt megfigyelhető szignifikáns változás. Az egyes mérések esetében a két csoport közötti különbség nem volt szignifikáns.

I./2. A BALNEOTERÁPIA HATÁSA KRÓNIKUS VÁLLFÁJDALOMRA. RANDOMIZÁLT, EGYES VAK, KONTROLLÁLT, NYOMON KÖVETÉSES, PILOT VIZSGÁLAT

Módszer

A balneoterápia krónikus váll fájdalomra való hatásának randomizált, kontrollált, nyomon követéses vizsgálatát végeztük két csoportban. A vizsgálat a Józsefvárosi Egészségügyi Szolgálat Reumatológiai és Fizioterápia Részlegén és Mezőkövesden a Mozgásszervi Rehabilitációs Központban zajlott. A vizsgálatban azok a krónikus váll fájdalomban szenvedő betegek vettek részt, akiknél a m. biceps brachii ín eredésénél nyomásérzékenység volt észlelhető, egyéb vonatkozásban röntgen és ultrahang vizsgálat alapján egységesítettük a beválogatási és a kizárási kritériumokat. A betegek egyik csoportja a fájdalmas vállra fizioterápiát (gyógytornát és TENS kezelést) kapott, a másik csoport ezen kívül ásványvízben is fürdött 4 héten keresztül 15 alkalommal. A gyógytorna és a TENS kezelés a helyi fizioterápiás részlegeken, a balneoterápia a Budapest Gyógyfürdői Zrt Széchenyi Gyógyfürdőben illetve a Mezőkövesd Zsóry Gyógyfürdőben zajlott. A kezelések előtt, a kezelések végén (4. hét), a 7. és 13. héten rögzítésre került: Shoulder Pain and Disability Index (SPADI), az életminőségre vonatkozó SF-36 és EuroQol5D kérdőív, a terheléskor és nyugalomban fennálló fájdalom vizuális analóg skálán mérve, továbbá az aktív és a passzív mozgáshatárok goniométerrel mérve.

IBM SPSS Statistics 20 segítségével dolgoztuk fel az adatokat. Az eloszlás vizsgálatot Kolmogorov-Smirnov teszttel végeztük. Az esetszám miatt nem-parametrikus módszert használtunk. Az adatokat a Mann-Whitney teszttel és Friedman teszttel hasonlítottuk össze. A szignifikancia értékét Bonferroni korrekcióval számoltuk ki minden kérdőív-nél külön. Így a szignifikancia határértéke a fájdalom VAS score, a SPADI, és az EQ-5D vonatkozásában 0,025, az SF-36 vonatkozásában 0,006, az aktív és a passzív mozgáshatárok vonatkozásában 0,005 volt. Az adatokat intention to treat analysis szerint értékeltük.

Eredmények

46 beteg került randomizálásra, 23-an a balneoterápiával is kezelt, 23-an a kontroll csoportba kerültek.

A SPADI fájdalom, funkció és összesített score mindkét csoportban szignifikán-

san javult a kezelés végén a kezelés előtti állapothoz képest, és ez további javuló tendenciát mutatott a nyomon követés során. A balneoterápiával is kezelt csoport javulása nagyobb mértékű volt. A két csoport közötti különbség szignifikáns volt a SPADI funkció score-ban a 2. vizitnél ($p=0,012$).

A nyugalomban és a terheléskor fennálló vállfájdalom mindkét csoportban szignifikánsan csökkent a kezelés végén a kezelés előtti állapothoz képest, és további csökkenést mutatott a nyomon követés során. A balneoterápiával is kezelt csoportban a fájdalom csökkenése kifejezettebb volt a kontroll csoporthoz képest. A két csoport közötti különbség szignifikáns volt a nyugalmi fájdalomban a 3. és 4. viziteknel ($p=0,007$ és $p=0,013$), és a terhelési fájdalom tekintetében a 2. és 3. viziteknel ($p=0,022$ és $p=0,04$).

Az életminőségre vonatkozó SF-36 kérdőív vonatkozásában a fizikai szerep, a vitalitás és a testi fájdalom mindkét csoportban szignifikánsan javult, és ez a balneoterápiával kezelt csoportban nagyobb mértékű volt a kontroll csoporthoz képest. A két csoport közötti különbség nem volt szignifikáns.

A fizikai működés, a mentális egészség és az általános egészség csak a balneoterápiával kezelt csoportban javult szignifikánsan ($p<0,001$, $p=0,001$ és $p=0,001$), a két csoport közötti különbség nem volt szignifikáns. Az érzelmi szerep és a szociális működés változása egyik csoportban sem volt szignifikáns.

Az életminőségre vonatkozó Euroqol-5D kérdőívben belül az EQ-5D index és az általános egészségi állapotot jelző VAS érték mindkét csoportban szignifikánsan javult. A javulás a balneoterápiával is kezelt csoportban kifejezettebb volt. Az EQ-5D index vonatkozásában a két csoport között szignifikáns különbség volt a 2. vizitnél ($p=0,012$).

Az aktív ante flexió, az aktív retro flexió mindkét csoportban szignifikánsan javult. Az aktív abdukció és az aktív kiro táció csak a balneoterápiával kezelt csoportban javult szignifikánsan ($p<0,001$ és $p=0,001$). Az aktív addukció nem változott szignifikánsan egyik csoportban sem. A csoportok közti különbség nem volt szignifikáns. A passzív mozgáshatárok változása egyik csoportban sem volt szignifikáns.

II./1. A NEYDHARTINGI GYÓGYISZAP TÉRDARTRÓZISRA VALÓ HATÁSA. RANDOMIZÁLT, KONTROLLÁLT, KETTŐS VAK, PILOT VIZSGÁLAT

Módszer

A neydhartingi gyógyiszap térdartrózisra való hatásának randomizált, kontrollált, nyomon követéses vizsgálatát végeztük két csoportban. A vizsgálat a Józsefvárosi Egészségügyi Szolgálat Reumatológiai és Fizioterápia Részlegén zajlott, 10 munkanapon át, erre a célra átalakított helyiségekben. Az egyik csoport neydhartingi gyógyiszap pakolást, a kontroll csoport meleg pakolást kapott alkalmanként 30 percig, 2 héten át heti 5 nap összesen 10 alkalommal. A pakolás hőmérséklete mindkét esetben 42 °C volt.

A vizsgálatot a neydhartingi iszappal végeztük, mely üldékes peloidnak minősíthető sikkli tőzegiszap. A kontroll csoport kezeléséhez a neydhartingi gyógyiszaphoz fizikai tulajdonságaiban (viszkózitás, képlékenység, bőrhöz tapadás, víz megkötő képesség, szín) hasonló anyagot állítottunk elő gyógyszerári körülmények között a vizsgálat céljából először. A kontroll pakolás (1000 g) összetétele: zincum oxidatum (45 g), talcum (45 g), glycerolum 85 per centum (250 g), carbo activatus (285 g), aqua purificata (destillata) (375 g). A kezelések előtt, a kúra végén (2. hét), a 6. és 12. héten rögzítésre került: a Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), az életminőségre vonatkozó EuroQoL-5D kérdőív és az analgetikum illetve NSAID igény.

IBM SPSS Statistics 20 segítségével dolgoztuk fel az adatokat. Az eloszlás vizsgálatot Kolmogorov-Smirnov teszttel végeztük. Az esetszám miatt nem-parametrikus módszert használtunk. A WOMAC és az EQ-5D kérdőívek adatait, továbbá a gyógyszerigény (szükséges heti átlagolt gyógyszer mennyiség, tableta/hét) adatait Mann-Whitney teszttel és Friedman teszttel hasonlítottuk össze. A szignifikancia határértéke 0,05 volt. A térdizületi fájdalom miatt analgetikumot és/vagy NSAID-t szedő betegek számát McNemar teszttel hasonlítottuk össze, itt a szignifikancia határértéke 0,017 volt (Bonferroni korrekcióval). A WOMAC Likert indexeket 0-100 skálán normalizáltuk. Az adatokat intention to treat analysis szerint értékeltük.

Eredmények

53 beteg került randomizálásra, 27-en az iszappal kezelt, 26-an a kontroll csoportba kerültek. 8 férfi és 45 nő vett részt a vizsgálatban, az átlagéletkor az iszappal kezelt csoportban $63 \pm 8,86$ év, a kontroll csoportban $63,55 \pm 9,53$ év volt.

A WOMAC fájdalom, merevség, funkció és teljes score, továbbá az életminőséget mutató EQ-5D index és az aktuális egészségi állapotot jelző VAS score mindkét csoportban szignifikánsan javult a kezelés végén a kezelés előtti állapothoz képest, és ez további javuló tendenciát mutatott a nyomon követés során ($p < 0,001$ mindkét csoportban). Bár a két csoport között szignifikáns különbség egyik paraméter vonatkozásában sem volt egyik vizitnél sem, következetes tendencia figyelhető meg arra vonatkozóan, hogy az iszapot kapó betegek javulása nagyobb mértékű a kontrollhoz képest.

A térdizületi fájdalom miatt alkalmazott analgetikum és NSAID igény (tabletták átlaga per hét) csak az iszap pakolással kezelt csoportban csökkent szignifikánsan a kezdeti állapothoz képest ($p < 0,001$). A kontroll csoport változása nem volt szignifikáns ($p = 0,106$). A két csoport közötti különbség sem volt szignifikáns.

Az analgetikum és NSAID terápiát alkalmazó betegek száma az iszappal kezelt csoportban folyamatosan csökkenő tendenciát mutatott a kezelések utáni vizitek-nél, és a 4. vizit alkalmával ez a változás szignifikánssá vált a kezdeti állapothoz képest ($p = 0,016$). A kontroll csoport csak átmeneti csökkenő tendenciát mutatott, és a változás nem volt szignifikáns. A két csoport közötti különbség nem volt szignifikáns egyik vizitnél sem.

II./2. A KOLOPI GYÓGYISZAP HATÁSA TÉRDÍZULETI ARTRÓZISBAN NAPPALI KÓRHÁZI KEZELÉS ALATT. RANDOMIZÁLT, KONTROLLÁLT, EGYES VAK, NYOMON KÖVETÉSES VIZSGÁLAT

Módszer

A kolopi gyógyiszap térdartrózisra való hatásának randomizált, kontrollált, nyomon követéses vizsgálatát végeztük két csoportban. A vizsgálat a Budapest Gyógyfürdői és Hévízei Zrt Széchenyi Gyógyfürdő és a Szent Lukács Gyógyfürdő nappali kórházaiban zajlott, az itt kezelt térdartrózisban szenvedő betegeken. Mindkét csoport a fájdalmas térdizületre standardizált komplex fizio-balneoterápiát kapott 3 hétig,

heti 5 napon át, mely az alábbi kezelésekből állt: medencefürdő 31 °C hőmérsékletű ásványvízben 30 percig; víz alatti gyógytorna 31 °C hőmérsékletű gyógyvizes medencefürdőben 20 percig; térdízületre alkalmazott magnetoterápia. A gyógyízzal kezelt csoport emellett a fájdalmas térdízületre kolopi gyógyiszap pakolást is kapott alkalmanként 30 percig, a pakolás hőmérséklete 42 °C volt. A kontroll csoport a fájdalmas térdízületre csak a standardizált komplex alapkezelést kapta iszappakolás nélkül. A betegség specifikus WOMAC, az életminőségre vonatkozó EuroQol-5D kérdőív, továbbá az analgetikum és NSAID igény rögzítésre került a kezelés előtt, a kezeléseket követően közvetlenül (3. hét) és a kezelés után 3 hónappal (12. hét).

IBM SPSS Statistics 20 segítségével dolgoztuk fel az adatokat. Az eloszlás vizsgálatot Kolmogorov-Smirnov teszttel végeztük. A WOMAC és EQ5D kérdőívek adatait független mintás t-teszttel és páros t-teszttel dolgoztuk fel. A szignifikancia határértéke 0,05 volt; többszörös összehasonlításnál (páros t-teszt, Wilcoxon teszt) Bonferroni korrekcióval $p=0,025$. A WOMAC Likert indexeket 0-100 skálán normalizáltuk. Az adatokat intention to treat analysis szerint értékeltük.

Eredmények

Hatvan randomizált beteg adatait dolgoztuk fel, harmincan a kolopi gyógyiszappal kezelt, harmincan a kontroll csoportban kaptak kezelést. A WOMAC fájdalom, merevség, funkció és a teljes score mindkét csoportban szignifikánsan javult a kezelés végére a kezelés előtti állapothoz képest, és ez tovább javult a nyomon követés során ($p<0,001$). A kolopi gyógyízzal is kezelt betegeknek ez a javulás a kezelés után és a nyomon követés végén a kezdeti állapothoz képest szignifikánsan nagyobb mértékű volt a kontroll csoport változásához képest ($p<0,01$), kivéve a WOMAC merevség score 2. vizitánál mért értékeit.

Az életminőségre vonatkozó EuroQol-5D index mindkét csoportban javult a kezelés végére a kezdeti állapothoz képest, ez a változás csak a kontroll csoportban volt szignifikáns ($p<0,001$), de szignifikáns különbség ekkor (3. hét) nem volt a két csoport között. A nyomon követés végére (12. hét) viszont mindkét csoport szignifikánsan javult a kezdeti állapothoz képest ($p<0,001$). A nyomon követés végén (12. hét) a kolopi gyógyízzal kezelt csoportnál mért érték szignifikánsan jobb volt a kontroll csoportnál mért értékhez képest ($p=0,025$).

Az aktuális egészségi állapotot jelző VAS értéke mindkét csoportban szignifikánsan javult a kezelés végére a kezdeti állapothoz képest, és ez tovább javult

a nyomon követés során ($p < 0,001$). A nyomon követés végén (12. hét) a kolopi gyógyviszappal kezelt csoport aktuális egészségi állapota szignifikánsan jobb volt a kontroll csoporthoz képest ($p = 0,027$).

III. BIZONYÍTÉKOKON ALAPULÓ BALNEOTERÁPIA MAGYARORSZÁGON. SZISZTÉMÁS ÁTTEKINTÉS ÉS METAANALÍZIS

Célul tűztük ki, hogy a magyar szerzők 1989 és 2012 között angol nyelven publikált balneológiai kutatásainak szisztémás áttekintését, illetve adott kritériumoknak megfelelő vizsgálatok metaanalízisét elvégezzük. A szisztémás áttekintést valamennyi klinikai vizsgálaton elvégeztük. A meta-analízis további beválasztási kritériumai az alábbiak voltak: balneoterápia hatását vizsgáló munkák; randomizált kontrollált vizsgálat; legalább egy vizsgálati paraméter a következők közül: fájdalom, aktivitás, mozgásfunkció, életminőség, laboratóriumi paraméterek. Az átlagértéket, a szórásokat és a statisztikai tesztek a metaanalízisre alkalmasnak talált vizsgálatoknál rögzítettük, és az effect size értékét a MedCalc software csomag segítségével kiszámoltuk. 122 olyan munkát találtunk, melyek magyarországi ásványvizekkel történtek. Ezek közül 18 klinikai vizsgálat szisztémás áttekintését végeztük. 9 vizsgálat bizonyult alkalmasnak meta-analízis végzésére. 4 vizsgálatnál a nyugalmi fájdalom, 9 vizsgálatnál a terheléskor jelentkező fájdalom VAS értékével számoltunk.

A terhelésre fellépő fájdalom vonatkozásában a 9 tanulmány közül 7 esetben jelentős javulás mutatkozott. A meta-analízis összegzett eredménye szerint a terhelésre fellépő fájdalom javulásának mértéke mintegy 75-80%-os volt (SMD -0,747, 95% CI -0,931 to -0,563, fixed effect; SMD -0,783, 95% CI -1,144 to -0,422, random effect). A nyugalmi fájdalom mértéke négy közül három tanulmányban javult, az egyesített hatás mértéke mintegy 70%-os mértékű javulást mutatott (SMD 0,715, 95%CI -0,998, to -0,433, random effect; SMD -0,715, 95%CI -0,998 to -0,433, fixed effect). Mind a nyugalmi, mind a terhelésre fellépő fájdalom javulásának mértéke szignifikáns volt az összegzett analízis során. A terhelési fájdalom vonatkozásában a heterogenitás teszt szignifikáns volt, ugyanis a 9 tanulmányból 2 vizsgálatnál a kontroll csoport is javult.

ETIKAI VONATKOZÁS

A klinikai vizsgálatokban résztvevők írásbeli tájékoztatást kaptak és beleegyező nyilatkozatot írtak alá a vizsgálat előtt. A területi etikai bizottság illetve az Egészségügyi Tudományos Tanács, Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (TUKEB) a vizsgálatokat engedélyezte.

KÖVETKEZTETÉSEK, MEGBESZÉLÉS, AZ ÉRTEKEZÉS ÚJ EREDMÉNYEI

I./1. Krónikus derékfájásban szenvedő betegeknél elvégzett randomizált, utánkövetéses, kontrollcsoportos vizsgálatunk alapján elmondható, hogy az igen magas ásványanyag tartalmú mátraderecskei vízben való fürdés krónikus derékfájásra való kedvező hatása rövid és hosszú távon igazolható, és ez kifejezett a csapvízben fürdő kontroll csoporthoz képest. Az ásványvízben fürdő betegek kontroll csoporthoz képest kifejezettebb javulását egyrészt az ásványvíz összetételével magyarázzuk, de számításba kell venni, hogy a betegek tudták, milyen kezelést kapnak. A kontroll csoportnál bizonyos paramétereknél megfigyelt rosszabbodást részben a vizsgálattal párhuzamosan zajló szezonális mezőgazdasági munkával magyarázzuk, ez a rosszabbodás az ásványvízzel kezelt csoportban nem volt észlelhető. A vizsgálat legfőbb korlátja az ásványvíz imitációjának hiánya volt. Megállapítható, hogy a mátraderecskei ásványvízben való fürdés terápiás lehetőségként szerepelhet krónikus derékfájdalom kezelésében.

I./2. Randomizált, kontrollált, utánkövetéses, egyes vak vizsgálatunk az első olyan munka a világon, mely a balneoterápia hatását vizsgálta krónikus váll fájdalomban. Az eredmények szerint a gyógytorna és TENS mellett alkalmazott balneoterápia esetén a betegek vállövi fájdalma, a vállövi mozgásfunkció és az életminőség tendenciájában kedvezőbben változott a csak gyógytornát és TENS kezelést kapó betegekéhez képest, és volt, ahol ez szignifikáns különbséget is mutatott. A kontroll csoport javulása a gyógytorna ismert hatásával magyarázható. A vizsgálat szerint a balneoterápia kedvező hatással lehet a krónikus vállövi fájdalomban szenvedő betegek klinikai paramétereire és életminőségére. Vizsgálatunk korlátja, hogy az alacsony betegszám miatt a vizsgálat statisztikai ereje alacsony, a balneoterápia és

hidroterápia hatása nem választható el, illetve az, hogy egyes vak módszert alkalmaztunk, vagyis a betegek tudták, hogy milyen kezelést kapnak.

II./1. Randomizált, kontrollált, kettős vak, pilot vizsgálatunk szerint a neydhartingi gyógyiszap meleg pakolás kedvező hatással van a térdízületi artrózisban szenvedő betegek klinikai paramétereire, életminőségére és gyógyszerigényére. Sikertült egy olyan materiát előállítani, mely termofizikális hatással bír, és így alkalmas volt a kettős vak vizsgálat kivitelezése. A kontroll csoportban résztvevő betegek kedvező változása önmagában a hőhatással is magyarázható, de a háttérben emellett a kontroll matéria összetételéből és az iszaphoz hasonló finom szemcsés szerkezetéből adódható fizikai tulajdonságai is feltételezhetőek.

Úgy gondoljuk, hogy a hőhatásnak lehet döntő százalékban szerepe az iszap hatásmechanizmusában. Vizsgálatunknál a két csoport között megfigyelhető egyértelmű tendencia, és néhány (a gyógyszerigény csökkenésében jelentkező) csak az iszap-pakolással kezelt csoportban megfigyelhető szignifikáns változás megítélésünk szerint az iszap specifikus, kémiai hatását jelezheti. Az alacsony betegszámmal magyarázzuk azt, hogy a kezelés utáni méréseknél a két csoport közötti különbség nem lett szignifikáns, csak konzekvens tendencia maradt. Ígéretes lenne a továbbiakban a betegszám kiterjesztése.

A meglévő klinikai vizsgálatokat áttekintve elmondhatjuk, hogy először vizsgáltuk az iszap hatását úgy, hogy a kettős vak módszer és a megfelelő ellenőrizhetőség (otthoni alkalmazás helyett ambuláner módon történő kezelések, képzett kezelőszemélyzet segítségével, standard körülmények között) egyszerre teljesült. Az korábbi kontrollált vizsgálatoknál a beteg vagy nagyobb eséllyel jöhetett rá, milyen kezelést kap (a pakolás otthoni alkalmazása mellett), vagy a kezelés típusa eleve nyílt volt (kontroll csoportban neylonnal bevont iszap, meleg pakolás, intraarticularisan alkalmazott hyaluronsav alkalmazása).

A vizsgálat szigorú körülményei mellett a placebo hatás is valószínűleg érvényesülhetett mindkét csoportban. A gyógyszerigény változása megítélésünk szerint indirekt módon objektíven tükrözi a betegek állapotának változását. Megemlítendő, hogy a kezelés ambuláner történt a betegek megszokott életvitele mellett, így a klíma- illetve a fürdőhelyi hatás leválasztható volt. Vizsgálatunk eredményeként kijelenthetjük, hogy a neydhartingi gyógyiszap terápiás lehetőségként szerepelhet a térdízületi artrózis kezelésében.

II./2. Kontrollált, után követéses, nappali kórház kereteiben történt vizsgálatunk alapján elmondható, hogy a kolopi gyógyiszap térdízületi artrózisra való kedvező hatása rövid és hosszútávon igazolható. Az ásványvízben fürdés, a víz alatti gyógytorna és a magnetoterápia kolopi gyógyiszap kezelés mellett jobban csökkentette a fájdalmat, javította a mozgásfunkciót és az életminőséget az iszap nélkül alkalmazott ásványvízben fürdés, víz alatti gyógytorna és magnetoterápia mellett észleltekhöz képest. A gyógyiszappal is kezelt csoport leírtak szerinti jelentősebb javulását a gyógyiszap kedvező hatásával magyarázzuk.

A kolopi iszappal kezelt csoport WOMAC értékei kezdetben súlyosabb betegsége utaltak a kontrollhoz képest. Ezt azzal magyarázzuk, hogy számos súlyosabb állapotú beteg a randomizációt követően, a kérdőívek felvétele előtt visszautasította a vizsgálatban való részvételt abban az esetben, ha nem kaphatnak iszapkezelést. Ezeket a betegeket a vizsgálatból kizártuk. Ezt a különbséget az EuroQuol-5D kérdőív kevésbé érzékenyen jelezte.

Vizsgálatunk az első olyan publikáció, mely az iszapterápia hatását a komplex terápiához hozzáadva ítélte meg. A kontroll csoport javulása az ásványvízben való fürdés, a gyógytorna illetve a víz alatti torna igazolt kedvező hatásával magyarázható. A vizsgálat hátránya a csoportok homogenitásának hiánya a WOMAC scorek kezdeti értékeinek vonatkozásában, és az egyes vak módszer.

Megállapítható, hogy a kolopi gyógyiszap terápiás lehetőségként szolgálhat térdízületi artrózisban szenvedő betegek kezelésében.

III. A magyarországi, balneológia területén végzett 18 klinikai vizsgálat szisztemás áttekintése és 9 munka metaanalízise alapján megfogalmaztuk a magyarországi ásványvizek hatékonyságát. Nem titkolt szándékunk volt a tanulmány országimázs-javító bemutatása, hiszen a balneoterápia terén elért tudományos eredményeinkre méltán lehetünk büszkéek.

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁVAL ÖSSZEFÜGGŐ KÖZLEMÉNYEK

Tefner IK, Kovács Cs, Gaál R, Koroknai A, Horváth R, Badruddin MR, Borbély I, Nagy K, Bender T. The effect of balneotherapy on chronic shoulder pain. A randomized, controlled, single-blind, follow-up trial. A pilot study. Clin Rheumatol 2013 dec 17. [Epub ahead of print]

IF:2.07

Kovács C, Tefner IK, Hodosi K, Gaál R, Koroknai A, Gáti T, Borbély I, Bender T. A Shoulder Pain and Disability Index (SPADI) magyarországi adaptálása és validálása krónikus váll fájdalomban. Magyar Immunológia 2013; 5:33-41.

Bender T, Bálint G, Prohászka Z, Géher P, Tefner IK. A balneológia helyzete Magyarországon. Bizonyítékok a magyar gyógyvizek hatékonyságáról. Magyar Tudomány 2013; 174:1307-12.

Horváth R, Domoki M, Tóth É, Bender T, Tefner IK. The effects of Kolop peloid on knee osteoarthritis in day hospital care: a randomised, controlled, single-blind, follow up pilot study. Press Therm Climat 2013; 150:13-23.

Horváth R, Domoki M, Tóth É, Bender T, Tefner IK. A kolopi gyógyiszap hatása térdízületi artrózisban nappali kórházi kezelés alatt. Randomizált, kontrollált, egyes vak, nyomon követéses vizsgálat. Balneológia Gyógyfürdőügy Gyógyidegenforgalom 2013; 32:22-32.

Tefner IK, Gaal R, Koroknai A, Ráthonyi A, Gáti T, Monduk P, Kiss E, Kovács C, Bálint G, Bender T. A neydhartingi gyógyiszap térdartrózisra való hatása. Randomizált, kontrollált, kettős vak, pilot vizsgálat. Balneológia Gyógyfürdőügy Gyógyidegenforgalom 2013; 32:33-44.

Tefner IK, Gaal R, Koroknai A, Ráthonyi A, Gáti T, Monduk P, Kiss E, Kovács C, Bálint G, Bender T. The effect of Neydharting mud-pack therapy on knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind follow-up pilot study. Rheumatol Int 2013; 33:2569-76.

IF:2,214

Bender T, Bálint G, Prohászka Z, Géher P, Tefner IK. Evidence-based hydro- and balneotherapy in Hungary-a systematic review and meta-analysis. Int J Biometeorol 2013 May 16. [Epub ahead of print]

IF:2.59

Bender T, Kulisch Á, Kovács C, Horváth K, Gyarmati N, Tefner IK. The importance of balneotherapy in osteology. A balneoterápia jelentősége az oszteológiában. *Lege Artis Med* 2012; 22:655-60.

Tefner IK, Németh A, Lászlófi A, Kis T, Gyetvai G, Bender T. The effect of spa therapy in chronic low back pain: a randomized controlled, single-blind, follow-up study. *Rheumatol Int* 2012; 32:3163-69.

IF:2,214

Kovács C, Tefner IK, Bender T. A szauna hatásai orvosi szemmel. *Medicus Universalis* 2012; 45:113-5.

Tefner IK, Nagy K, Bender T. A balneológia lehetőségei Magyarországon a XXI században. *Medicus Universalis* 2011; 44:173-6.

Tefner IK, Bender T, Bálint G. A balneoterápia hatása osteoartrosisban. *Családorvosi Fórum* 2010; 10:22-4.

Bender T, Kovacs I, Gaal J, Tefner IK. Balneology research in Hungary. *Press Therm Climat* 2008; 145:191-200.

Balint GP, Buchanan WW, Adam A, Ratko I, Poor L, Balint PV, Somos E, Tefner I, Bender T. The effect of the thermal mineral water of Nagybaracska on patients with knee joint osteoarthritis--a double blind study. *Clin Rheumatol* 2007; 26:890-4.

IF:1,644

Bender T, Nagy G, Barna I, Tefner IK, Kadas E, Geher P. The effect of physical therapy on beta-endorphin levels. *Eur J of Appl Physiol* 2007; 100:371-82.

IF:1,752

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁTÓL FÜGGETLEN KÖZLEMÉNY

Ponyi A, Constantin T, Balogh Zs, Szalai Z, Borgulya G, Molnár K, Tefner I, Garami M, Fekete Gy, Dankó K. Disease course, frequency of relapses and survival of 73 patients with juvenile or adult dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:50-6.

IF:2,366

ÖSSZESÍTETT IF=14,8

KÖNYVFEJEZET

Tefner IK. Mozgásszervi betegségek balneoterápiája a bizonyítékok tükrében. In: Bender T, szerk. Balneoterápia és hidroterápia. Budapest, Medicina Könyvkiadó Zrt; 2014:65-75.

Tefner IK, Bender T. Egyéb betegségek balneoterápiája a bizonyítékok tükrében. Egészséggazdasági tanulmányok. In: Bender T, szerk. Balneoterápia és hidroterápia. Budapest, Medicina Könyvkiadó Zrt; 2014:75-85.

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

Tefner IK, Kovács C, Gaál R, Koroknai A, Horváth R, Badruddin MR, Borbély I, Nagy K, Bender T. A balneoterápia krónikus váll fájdalomra való hatása. Randomizált, kontrollált, egyes vak, nyomon követéses vizsgálat. Magyar Balneológiai Egyesület 2013. évi Nagygyűlése (előadás). Mezőkövesd, 2013. november 15-17. (Balneológia Gyógyfürdőügy Gyógyidegenforgalom 2013; 23:105-6.)

Kovács C, Tefner IK, Bender T, Hodosi K. A váll fájdalomának és funkciójának értékelésére alkalmas SPADI kérdőív hazai adaptálása és validálása. Magyar Balneológiai Egyesület 2013. évi Nagygyűlése (poszter). Mezőkövesd, 2013. november 15-17. (Balneológia Gyógyfürdőügy Gyógyidegenforgalom 2013; 23:99.)

Tefner IK. A balneoterápia helye a rehabilitációban. Nyak és felső végtagi fájdalmak korszerű ellátása. Euro Medica orvosoknak és egészségügyi szakdolgozóknak kreditpontos továbbképzés (előadás). Budapest, 2013. október 5.

Tefner IK, Gaál R, Koroknai A, Ráthonyi A, Gáti T, Monduk P, Kis E, Kovács C, Bender T. A neydhartingi gyógyiszap térdarthrózisra való hatásának randomizált kontrollált kettős vak vizsgálata. Pilot study. Magyar Balneológiai Egyesület 2012. évi Nagygyűlése (előadás). Hajdúszoboszló, 2012. november 23-25. (Balneológia Gyógyfürdőügy Gyógyidegenforgalom 2012; 21:21.)

Tefner IK, Gyetvai G, Kis R, Lászlófi A, Németh A, Bender T. The effect of spa therapy in chronic low back pain: a randomized-controlled, single blind, follow-up

study. 38th World Congress ISMH (oral presentation). Lanjarón-Granada, 20-23 June 2012 (Medical Hydrology and Balneology: Environmental Aspects 2012; 6:78.)

Tefner IK, Gyetvai G, Kis R, Lászlófi A, Németh A, Bender T. A mátraderecskei magas ásványanyag tartalmú ásványvíz krónikus derékfájásra való hatása (randomizált kontrollált vizsgálat). MRE Ifjúsági Fórumának Vándorgyűlése (előadás). Cserkeszőlő, 2011. december 2-3. (Magyar Reumatológia 2012; 53: 43.)

Tefner IK, Bálint G, Bender T. Bizonyítékon alapuló balneoterápia. Semmelweis Egyetem, Fizioterápia kötelező szinten tartó tanfolyam (előadás). Budapest, 2011. május 2-6.

Tefner IK, Gyetvai G, Kis R, Lászlófi A, Németh A, Bender T. The effect of spa therapy in chronic low back pain—a randomized-controlled, single blind, follow-up study. 8th Turkish Hungarian Balneological Meeting (oral presentation). Bursa, 29 Sep - 2 Oct 2011.

Tefner IK, Bálint G, Bender T. A balneoterápia és a fájdalom. Magyar Balneológiai Egyesület 2011. évi Nagygyűlése (előadás). Harkány, 2011. november 18-20.

Tefner IK, Gyetvai G, Kis R, Lászlófi A, Németh A, Bender T. A mátraderecskei termál-ásványvíz krónikus derékfájásra való hatása (randomizált kontrollált vizsgálat). Magyar Balneológiai Egyesület 2010. évi Nagygyűlése (előadás). Gyula, 2010. november 19-21.

Tefner IK. Bath in Seclerland. VII. Hungarian-Turkish balneological workshop (oral presentation). Hajdúszoboszló, 7-10 May 2009.

Tefner IK, Bálint G, Bender T. Gyógytorna, manuálterápia, massage- evidence based alapokon. MRE 2009. évi vándorgyűlése (előadás). Kecskemét, 2009. szeptember 24-26.

Tefner IK, Bálint G. Efficacy of balneotherapy on autonomous nervous system and quality of life in healthy volunteers. 36th World Congress ISMH (oral presentation). Porto, 25-28 June 2008. (Abstracts Book 2008; 32.)

Tefner IK, Bálint G. A balneoterápia vegetatív idegrendszerre és életminőségre való hatásának kontrollált vizsgálata egészséges egyéneken. Kárpát-medence ásványvizei nemzetközi tudományos konferencia (előadás). Csíkszereda, 2008. július 24-25. (Kárpát-medence ásványvizei V. nemzetközi tudományos konferencia 2008; 33-9.)

Tefner IK, Bender T, Bálint G. A balneoterápia vegetatív idegrendszerre és életminőségre való hatásának kontrollált vizsgálata egészséges egyéneken. Magyar Balneológiai Egyesület 2008. évi Nagygyűlése (előadás). Zalakaros, 2008. november 14-16.

Tefner IK, Bálint G. A balneoterápia vegetatív idegrendszerre és életminőségre való hatásának kontrollált vizsgálata egészséges egyéneken. MRE Ifjúsági Fórumának Vándorgyűlése (előadás). Hajdúszoboszló, 2008. december 5-6. (Magyar Reumatológia 2009; 50:33)

Tefner IK, Hodinka L. Törekvés a balneoterápia objektív értékmérésére. ProMedicina 2007 (poszter). Budapest, 2007. március 21-23.

Tefner IK, Bálint G. A balneoterápia vegetatív idegrendszerre és életminőségre való hatásának kontrollált vizsgálata egészséges egyéneken. Magyar Balneológiai Egyesület 2007. évi Nagygyűlése (előadás). Esztergom, 2007. november 16-18.

Tefner IK, Kádas É, Mészáros G, Géher P, Bender T. Change of plasma beta-endorphin levels in patients undergoing balneotherapy. IV. Turkish-Hungarian Balneological Meeting (oral presentation). Balçova 18-22 Jan 2006.

Tefner IK, Hodinka L. Új perspektívák a balneoterápia területén. Magyar Balneológiai Egyesület 2006. évi Nagygyűlése (előadás). Debrecen, 2006. november 10-12.

Tefner IK, Kádas É, Géher P, Bender T. A serum beta-endorphin szint változása és a balneoterápia. Magyar Balneológiai Egyesület 2005. évi Nagygyűlése (előadás). Szeged, 2005. november 11-13.

Tefner IK, Hodinka L. Törekvés a balneoterápia objektív értékmérésére. Magyar Reumatológusok Egyesületének Vándorgyűlése (poszter). Sopron, 2005. szeptember 22-25. (Magyar Reumatológia 2005; 46:182)

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet mondok témavezetőmnek, Bender Tamás professzor úrnak azért a szakban nehezen kifejezhető szakmai és emberi támogatásért, melyet tudományos tevékenységem éveitől kezdve tőle kaptam.

Köszönetemet fejezem ki Bálint Géza tanár úrnak, hogy munkámban elindított, és meghatározó tanácsaival végig – bármikor megkerestem – segített.

Köszönöm Gyetvai Gyula főorvos úrnak, Horváth Remény főorvosnőnek és Koroknai András főorvos úrnak, hogy a munkák megvalósulásához szükséges intézményi támogatást megadták.

Köszönöm Hodosi Katalinnak és Dr. Németh Andrásnak a statisztikai számításokat és tanácsaikat.

Köszönöm Dr. Kovács Csabának, „PhD társamnak” a konzultációkat és a közös munkáinkat.

Hodinka László tanár úrnak köszönöm szépen tanításait.

Köszönöm kollégáimnak, külön Dr. Gaál Ramónának közös munkáinkat. Hálával tartozom a Józsefvárosi Egészségügyi Szolgálat Reumatológiai és Fizioterápiás Osztály részéről Illés Péterné Éva vezető asszisztensnőnek, Dr. Kleiber Ferencné Judit, Kovács Klára és Antal Ágnes asszisztensnőknek, továbbá Badruddin Mohamed Rakib gyógytornász úrnak munkájukért. A Mátradereskei Széndioxid Gyógygázfürdő részéről Kis Rolandné Tímea asszisztensnőnek köszönöm munkáját. Köszönöm Kázmérné Dubecz Margit főgyógyszerésznőnek a kettős vak vizsgálatot lehetővé tevő kontroll pakolás előállítását.

Köszönöm nagyszüleimnek, szüleimnek, hogy lehetővé tették, hogy pályámon elinduljak, tereltek, támogattak és szerettek. Megköszönöm testvéremnek, Nórának munkám során nyújtott támogatását.

Köszönöm társamnak türelmét, segítségét és szeretetét, melyet a doktori képzés során tőle kaptam.

