

A kénes gyógyvizek hatásai

Dr. Varga Péter



PTE ÁOK Nőgyógyászati Rehabilitációs Osztály,
PTE Egészségtudományi Kar

Nőgyógyászati kórképek rehabilitációja
Szabadon választható kreditpontos tanfolyam
2010. december 4. Dráva Hotel Harkány****

(Nőgyógyászati) fizioterápia

- **balneológia**

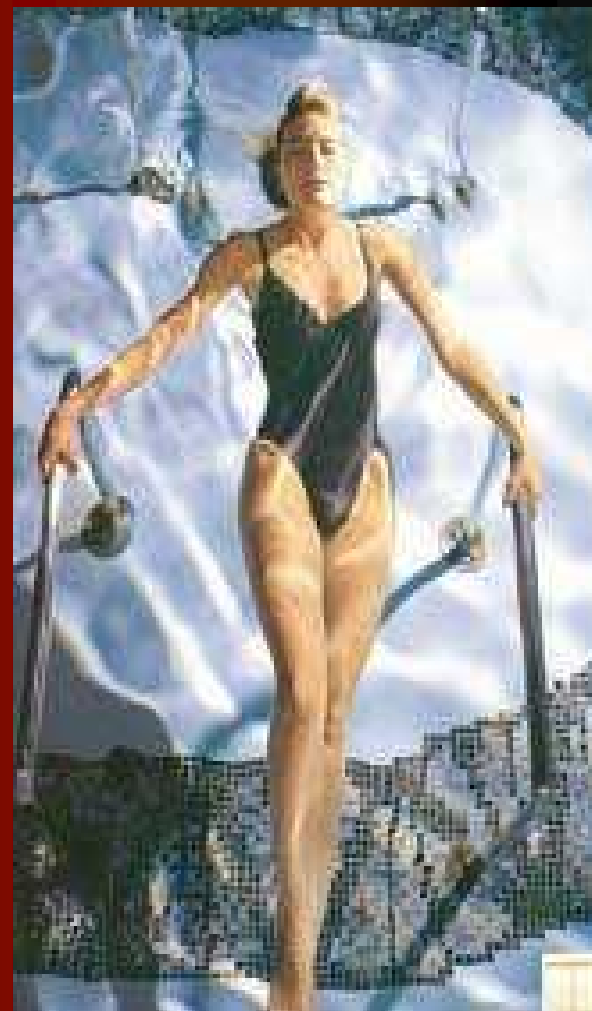
- fürdő
- iszapkezelés

- **mechano/fizikoterápia**

- gyógytorna / intimtorna
- gyógymasszázs
- elektromos kezelések

- **klímaterápia, helioth.**

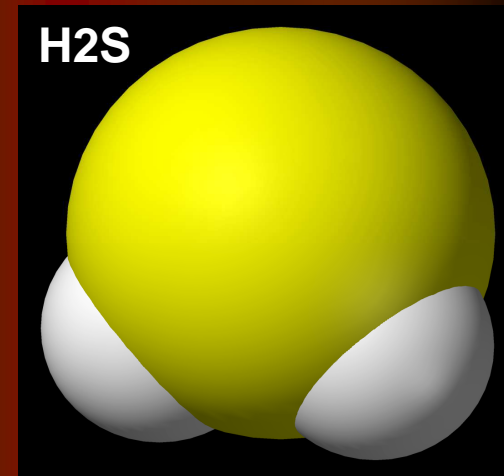
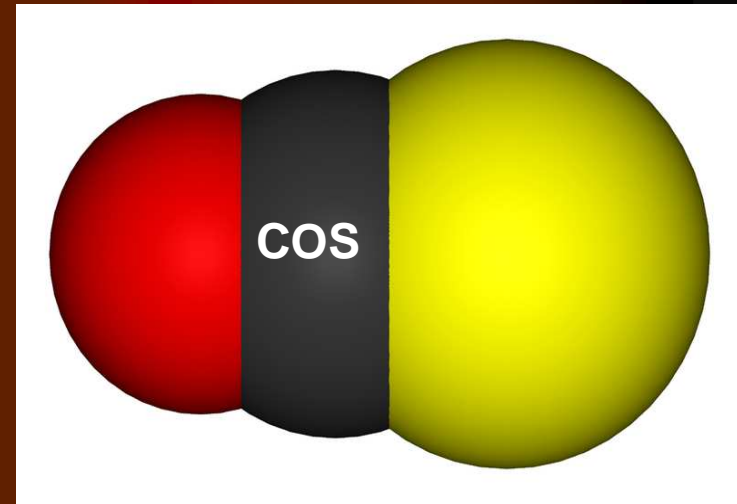
- **dietetika**



A harkányi víz összetétele

(1 liter vízben oldott ionok milligrammban megadott mennyisége):

Nátrium	150	
Ammónium		1,53
Kalcium	51	
Magnézium		15
Vas		0.05
Kálium	12,0	
Kationok összesen:		230,1
Klorid		110
Bromid	0,32	
Jodid		0,07
Fluorid		1,19
Hidrogénkarbonát	565	
Szulfid		12,1
Össz. Foszfát		0,16
Anionok összesen:		689
Metabórsav		6,6
Metakovasav		54
Szabad kénsav	<u>170</u>	



Harkányi kénes víz felszívódása



- BŐR
- LÉGÚTAK
- HÜVELYHÁM

Harkányi kénes víz hatásai

Fizikai és termális hatás:

(Felhajtóerő,
hidrosztatikai nyomás,
hőmérséklet)

- Értágító, görcsoldó,
- kötőszövet és izomlazító,
- fájdalomcsökkentő,
- keringésjavító,
- ödéma csökkentő

Biológiai - kémiai hatás:

Különleges carbonyl-szulfid és
hidrogén-szulfid tartalma

Mitochondriumokra hatva: ...

A kénes termálvíz hatásmechanizmusa

???

Retrospektív vizsgálatok Harkányban (1971-1996):

(Dr. Tóth E. és mtsai)

Idült kismencedei gyulladások (n=797):

Gyógyult / Javult: 572 (72%)

Pelvipathia vegetativa / parametropathia spastica (n=312):

Gyógyult / Javult: 256 (82%)

Műtéten átesett betegek nőgyógyászati rehabilitációja (n=620):

Gyógyult / Javult: 496 (80%)

Primer és secunder meddőség (n=636):

	<u>Terhes lett</u>	<u>Összesen:</u>
Primer sterilitas	111 (36,9%)	306
<u>Secunder sterilitas</u>	<u>172 (52,1%)</u>	<u>330</u>
Összesen:	283 (44,5%)	636 (100%)

*Prospektív kontrollált
vizsgálat
(2007-08, Harkány)*

KÉRDÉS:

- meleg **tengeri sós** vizes (kontroll)

- a **harkányi kénes** termál vizes (vizsgált)

balneotherápia nőgyógyászati hatása?

Vizsgálati módszerek I.



„Vizsgált” csoport:

- Harkányi **kénes** termálvízzel való kezelések

„Kontroll” csoport:

- Egyszerű **tengeri sósvizes** kezelések

Vizsgálati módszerek

- **Klinikai állapot megítélése:**

- Tapintási lelet
- UH
- Labor eredmények
- Gyógyszerigény
- Rizikófaktorok
- Módosított Likert-skála

I.: kúra előtt

II.: kúra után közvetlen

III.: 3 hónap elteltével

(Student, χ^2 -próba)

Vizuális Analóg Skála (VAS)

0---1---2---3---4---5---6---7---8---9---10

Panaszmentes



Beteg: szubjektív panaszok

Orvos: **nőgyógyászati lelet**

GYÓGYSZERIGÉNY:

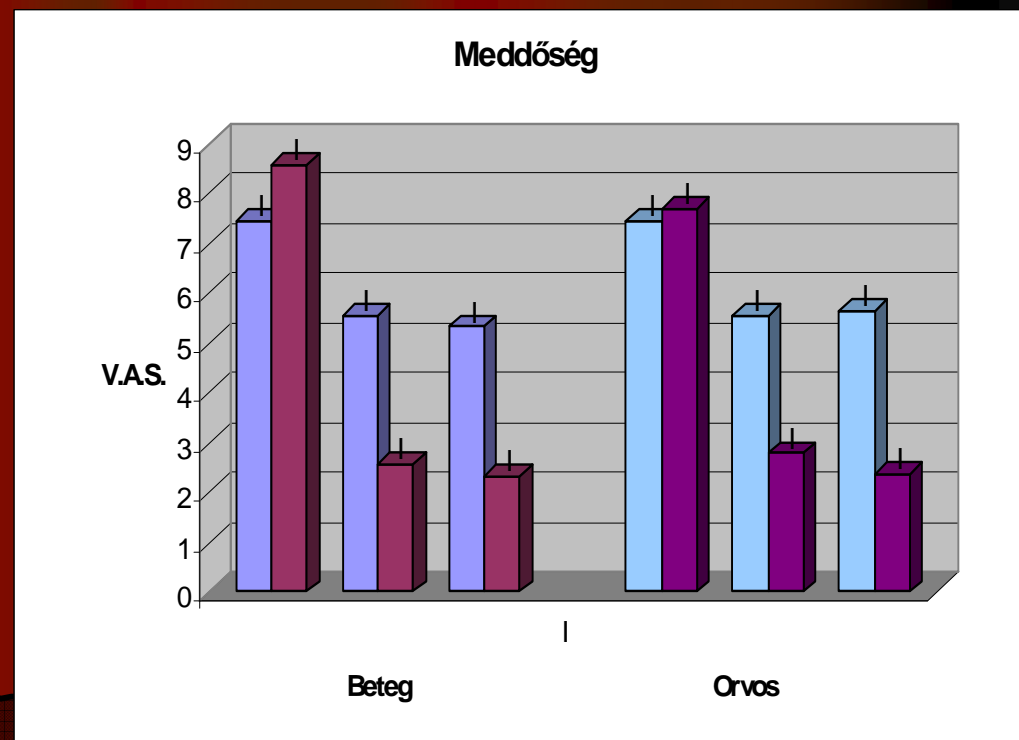
(az alkalmazott gyógyszerek átlagos mennyisége)

- **Kontroll csoport:csökkent**
- **Vizsgált csoport:csökkent(rövid és hosszabb távon is jelentősebben)**

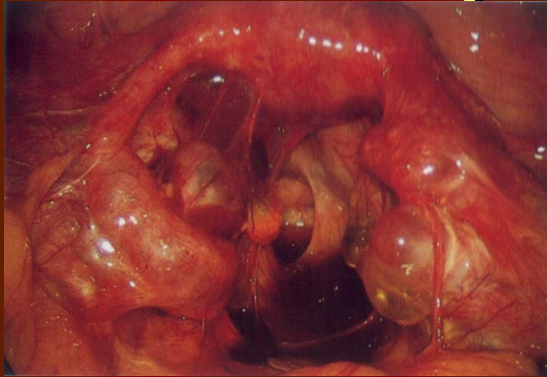
	● Kezelés előtt:	Kezelés után:	3 hó múlva:
● Meddőség			
● Kontroll n=9	3,63	1,69	1,83
● Vizsgált n=14	3,48	0,13 (p<0,05)	0,43
●			
● Endometriosis			
● Kontroll n=12	4,20	3,21	3,11
● Vizsgált n=21	4,67	1,33(p<0,05)	1,45
●			
● Chr.PID			
● Kontroll n=31	2,87	1,13	1,11
● Vizsgált n=53	4,60	0,42(p<0,01)	0,40
●			
● Menopausa			
● Kontroll n=14	2,29	1,43	0,79
● Vizsgált n=32	3,34	0,69(p<0,05)	0,41

Eredmények - Meddőség

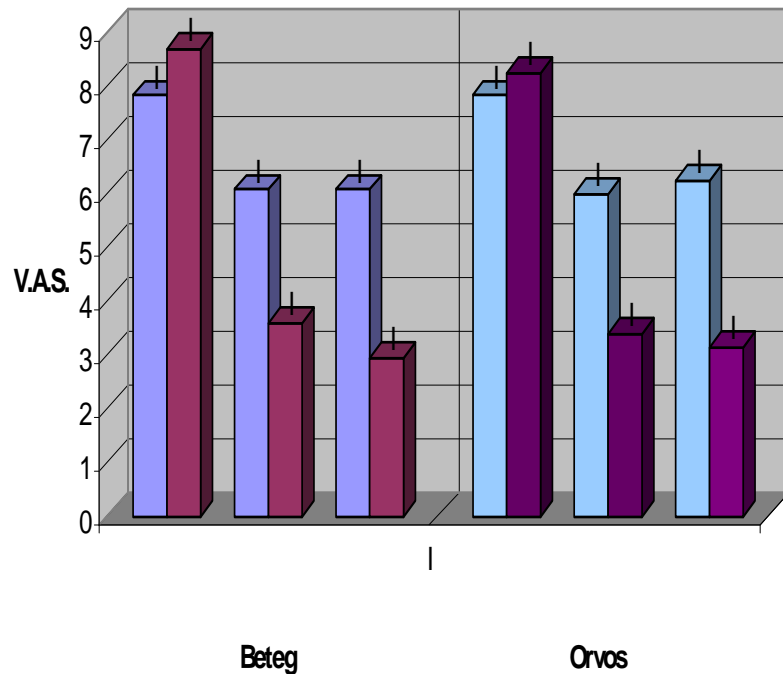
- 28 vizsgált eset
- 12 terhesség (1-12 hónap)
- Tünetek jelentős javulása



Eredmények - Endometriosis



Endometriosis



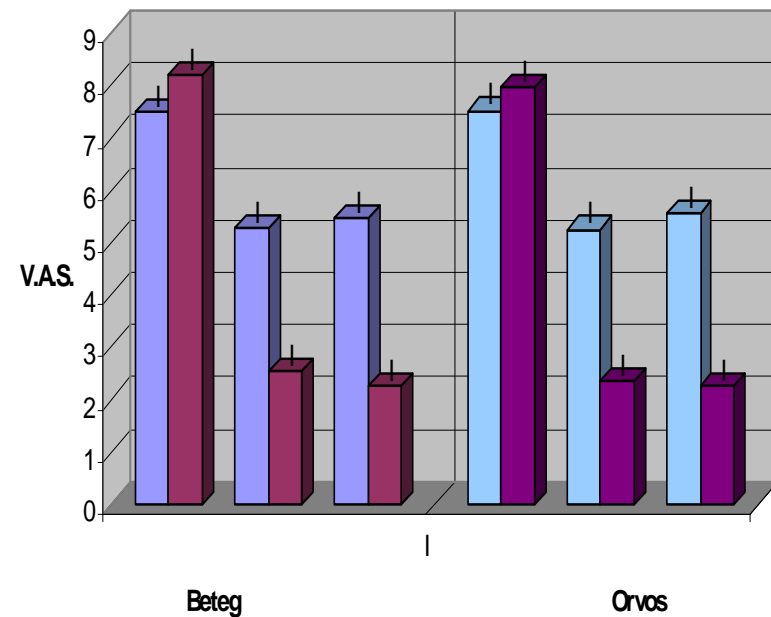
- Fájdalom
- Endometriosisos csomók
- Összenövések kiterjedtsége
- Gyógyszerigény csökkenése
- Tapintási lelet és menses tüneteinek javulása

Eredmények - Chr.PID

- Tapintási lelet
- Kötött kismedencei szervek fájdalma
- Házassélet javulása
- **TELJES, VÉGLEGES** gyógyulás?



Krónikus kismedencei gyulladások (Chr.PID)



Eredmények - Menopausa

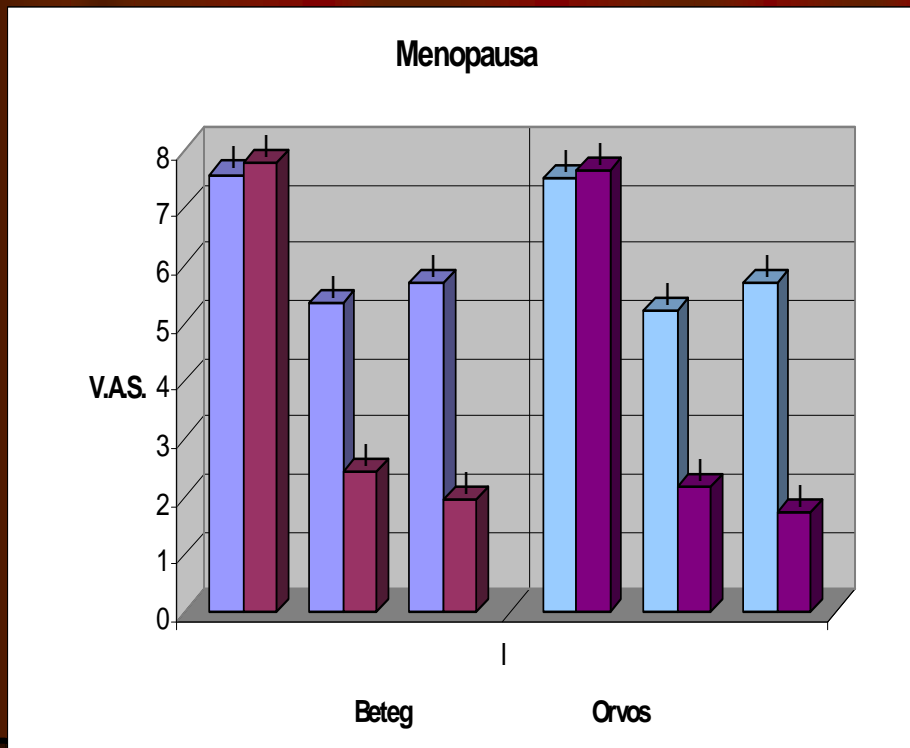


cystokele

- Hüvelyi szárazság, hőhullámok


- Hangulat, és alvászavarok

- Vizelettartási rendellenességek, hüvelyfali süllyedések javulása



KÖVETKEZTETÉSEK:

A **harkányi kénes víz komplex balneo-fizioterápiás** alkalmazása az alábbi nőgyógyászati indikációkban klinikailag megalapozott:

- 
- a meddőség
 - endometriosis
 - krónikus kismedencei gyulladások („Chronic pelvic pain”, chr. PID)
 - menopauza

Hüvelyflóra ???

- **KÉRDÉS:** a kúra során észlelhető-e a hüvelyi pH jellegzetes megváltozása, a kóros esetek ($\text{pH} > 4,5$) - bakteriális, Trichomonas vaginalis, Gardnerella (Haemophilus) vaginalis, vagy egyéb (pl. Candida albicans – $\text{pH} < 4,5$) kórokozók által okozott hüvelyi gyulladás - **arányának növekedése?**
- 250 beteg
- hüvely pH mérése: kúra előtt, után, 3 hó

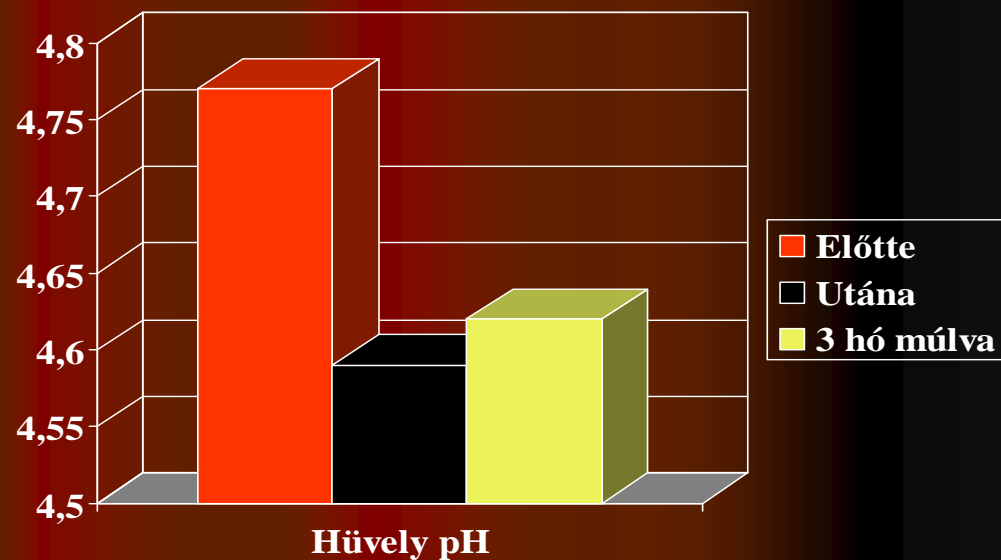
Hüvelyi pH mérése

- A nőgyógyászati vizsgálatok alkalmával egyszerű hüvelyi pH tesztcsíkkal (MERCK Lab., mérési tartomány: 3,6- 7,0)



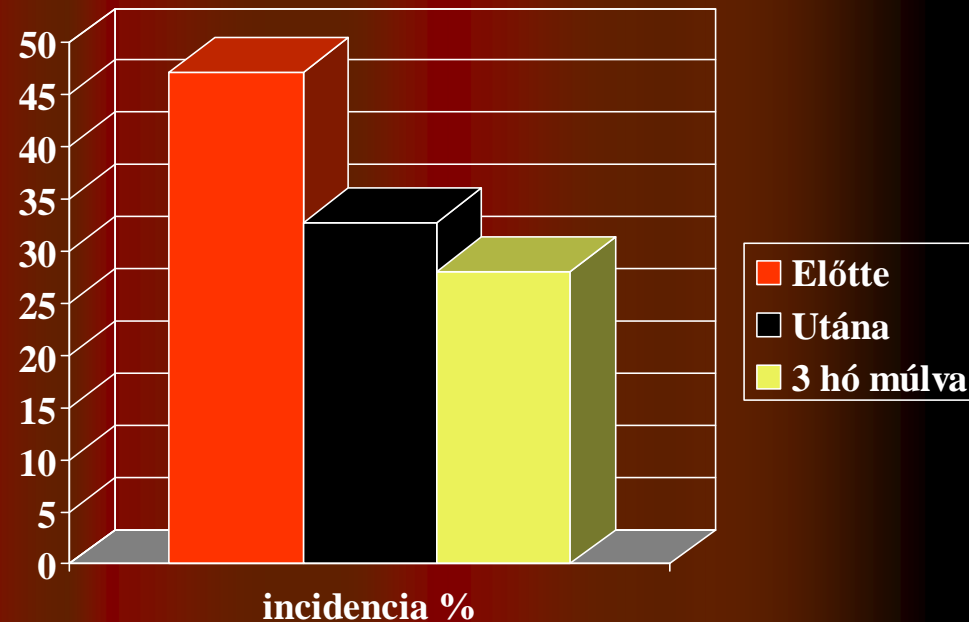
EREDMÉNYEK:

- Az átlagos hüvely pH értéke:
 - A kezelés megkezdésekor:
4,77 ($\pm 0,572$)
 - A fürdőkúra után:
4,59 ($\pm 0,635$) NS
 - 3 hónapos kontroll:
4,62 ($\pm 0,457$) NS



Kóros hüvelyi pH (>4,5) incidenciája a balneoterápiában részesülő nőknél:

- Felvételnélkor:
47,2% (n=118)
- Fürdő kezeléseket (9x) után:
32,8% (n=82)
- 3 hónapos ellenőrzés:
28% (n=70)



Következtetések:

- A harkányi gyógyvizes kádfürdő kezelés (másnaponta 25') nem károsítja a hüvely vegyhatásában (pH) mérhető ökológiai egyensúlyát.
 - A hüvelyfertőzések arányának növekedését nem lehet igazolni (sőt...).
 - irritáció következményei? - a víz kémiai összetételével (carbonyl sulfid, hydrogen sulfid) függhetnek össze.
-
- Korábbi vizsgálatok (Tóth 1972, Széll 1977) szerint a magas ásványi anyag tartalmú gyógyvizek (Harkány, Sárvár) *in vitro* a Trichomonas vaginalis életképességét csökkentették.

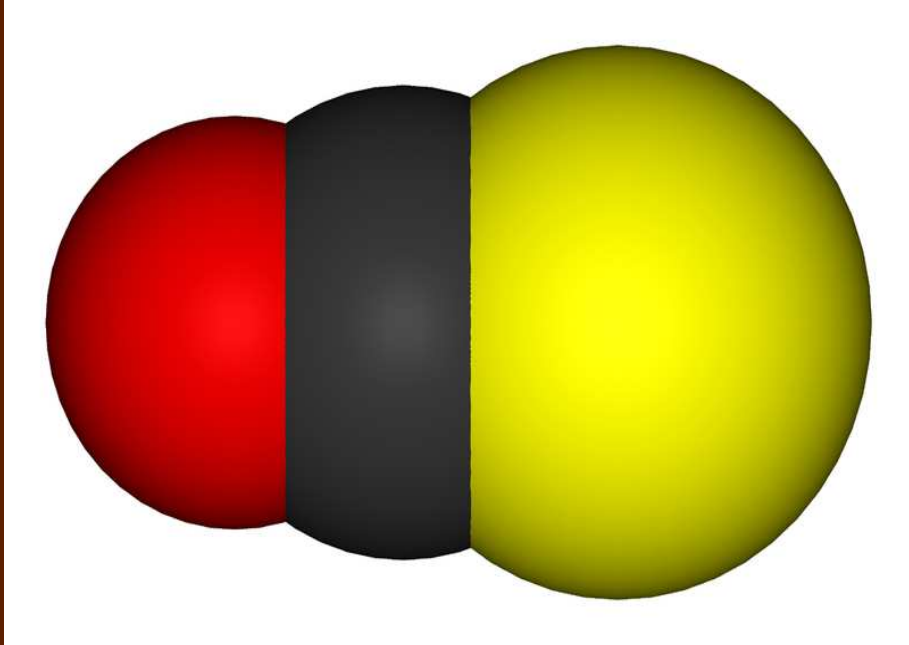
Az észlelt (sós víz - kénes víz) különbség minek tudható be?

A hidrogén szulfid (H₂S)

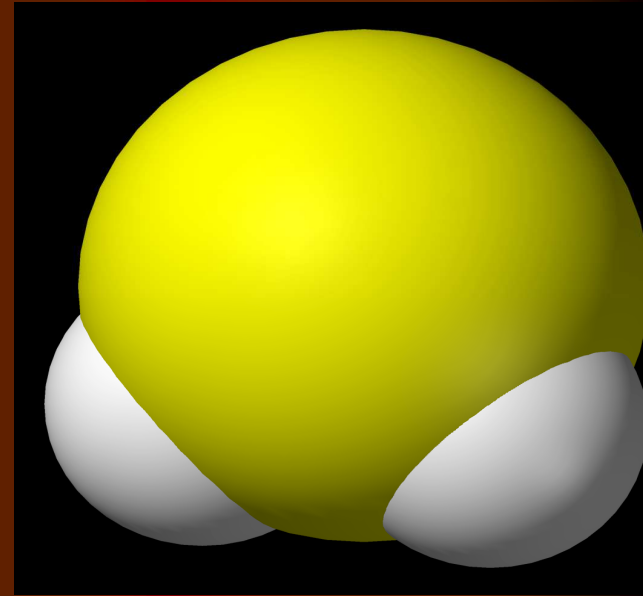
biológiai hatása



„Gasotransmitter” molekulák (NO, CO, H₂S) Szulfid donorok



COS



H₂S

H₂O

CO₂

A kén biológiai hatásai (60-as 70-es évek)

- COS – biológiailag aktív, vízben oldott gáz, 150-szer gyorsabb a felszívódása más kén-vegyületekhez képest
- ha az erek kéntartalma fokozódik, **koleszterintartalma csökken**, így a kénes fürdővel az **arteriosclerosis (érelmeszesedés) megelőzésében** kedvező eredményeket tapasztaltak
- **értágító és vagotoniás hatás**

A kén biológiai hatásai

- **SH-csoportot, kénhidrogént (carbonil-sulfid) tartalmazó vegyületek:** az élő sejt növekedését serkentik (Straub I): levegőn oxidálódik és...
- **kén-kolloid** formában kiválik - ezt a bőr szerves anyagai visszaredukálják kénhidrogénné, felszívódik...
- felszívódik, beépül a **savanyú poliszaharidokba és tioaminosavakba (cystein, methionin)**, illetve **enzimekbe** és a sejtanyagcserére hat (mitochondrium)



**Gasotransmitterek (NO, COS, H₂S)
Sulfid donor vegyületek**

Szulfid (H₂S) donor vegyületek:

Más egyéb hatások mellett:

- Gyulladásos folyamatok gátlása / fokozása (!)
- Leukocyta –érfa adhézió csökkentő hatás
- Cardioprotectiv hatás (fokhagyma! S-allilcisztein) - myocardium védelem
- Védelem hypoxiás károsodás ellen
- NSAID okozta gastropathia-védelem
- Fájdalomcsillapító hatás

A kéntartalmú víz gyulladáscsökkentő immunológiai hatásai

- **Immunmoduláló hatás**

- in vitro:

- T lymphocyták mitogén indukálta proliferációját gátolja szövettenyészetekben

- **Macrophag Inhibiting Factor (MIF) gátlása (?)**

- **Macrophag aktiváció fokozása (?)**

- **Plasma béta-endorphin („boldogsághormon”) szintek emelkedése, illetve IL6 és TNF alfa csökkenése iszap, illetve kénes fürdők után**

Citoprotektív hatás

- Alacsony (fiziológias) koncentrációban
 - Szabad gyökök semlegesítése
 - Endogén antioxidáns rendszer aktiválása

The effect of hydrogen sulfide donors on lipopolysaccharide-induced formation of inflammatory mediators in macrophages

- both pro- and anti-inflammatory effects documented -
- - release of pro- and anti-inflammatory mediators in macrophages.
- **the effects of H₂S on the inflammatory process are complex and dependent not only on H₂S concentration but also on the rate of H₂S generation.**

- Matthew Whiteman, Ling Li, Peter Rose, Choon-Hong Tan, David Parkinson, Phillip Moore. Antioxidants & Redox Signaling. Online Ahead of Editing: **Antioxidants & Redox Signaling**,
 - September 21, 2009
 - Universities of Exeter & Plymouth, Institute of Biomedical & Clinical Science, Peninsula Medical School, Exeter, United Kingdom;
 - Kings College London, Pharmaceutical Science, London, United Kingdom;
 - National University of Singapore, Chemistry, Singapore, Singapore;
 - Peninsula Medical School, Exeter, United Kingdom;

A kéntartalmú víz gyulladáscsökkentő immunológiai hatásai

- **Psycho-neuropeptid rendszer:**
 - **Plasma béta-endorphin („boldogság-hormon”) szintek emelkedése** iszap, illetve kénes fürdők után
 - **A béta-endorphinok (hypothalamus, hypophysis) immunszuppresszív hatása**
 - **klinikailag a fájdalomküszöb megemelkedik**
- **Oxygén-gyökökkel a kén interakcióba lép -> $H_2S_5O_6$**
 - **anti-bacteriális és**
 - **anti-mycoticus hatás**
- **Perivascularis mononukleáris (NK) infiltráció**

Néhány H₂S-hez kötődő fejlesztés alatt álló gyógyszer

- ACS-15: szulfid-donor diclofenac származék
- TB-429: szulfid-donor mesalazin származék
- ATB-346: új szulfid donor NSAID

● (Ikaria, California, Szabo Cs. et al.)

1: Trends Pharmacol Sci. 2007 Oct;28(10):501-5. Epub 2007 Sep 19. [Links](#)

Hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drugs.

Wallace JL.

„Indeed, **H₂S donors...**

- **-reduce edema formation and leukocyte adherence to the vascular endothelium**
- **-inhibit pro-inflammatory cytokine synthesis.”**

- Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Nov 13;104(46):17977-82. Epub 2007 Oct 19. Links

- **Hydrogen sulfide mediates the vasoactivity of garlic.**

- Benavides GA, Squadrito GL, Mills RW, Patel HD, Isbell TS, Patel RP, Darley-Usmar VM, Doeller JE, Kraus DW. Departments of Environmental Health Sciences, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL 35294, USA.

- The consumption of garlic is inversely correlated with the progression of cardiovascular disease, although the responsible mechanisms remain unclear. Here we show that...

...human RBCs convert garlic-derived organic polysulfides into hydrogen sulfide (H₂S), an endogenous cardioprotective vascular cell signaling molecule.

- This H₂S production, measured in real time by a novel polarographic H₂S sensor, is supported by glucose-maintained cytosolic glutathione levels and is to a large extent reliant on reduced thiols in or on the RBC membrane. H₂S production from organic polysulfides is facilitated by allyl substituents and by increasing numbers of tethering sulfur atoms. Allyl-substituted polysulfides undergo nucleophilic substitution at the alpha carbon of the allyl substituent, thereby forming a hydropolysulfide (RS(n)H), a key intermediate during the formation of H₂S. Organic polysulfides (R-S(n)-R'; n > 2) also undergo nucleophilic substitution at a sulfur atom, yielding RS(n)H and H₂S. Intact aorta rings, under physiologically relevant oxygen levels, also metabolize garlic-derived organic polysulfides to liberate H₂S.

- J Sex Med. 2007 Sep;4(5):1304-11. Epub 2007 Jul 26. [Links](#)

- **Hydrogen sulphide: a novel endogenous gasotransmitter facilitates erectile function.**

- **Srilatha B, Adaikan PG, Li L, Moore PK.**

- Department of Obstetrics & Gynaecology, National University Hospital, National University of Singapore, Singapore.

- **CONCLUSION: These pioneering studies provide evidence for the endogenous formation of H₂S and its proerectile relaxant effect on the cavernosum, with the possibility of involvement of the cyclic adenosine monophosphate pathway.**



Párizs, Luxembourg kert 2010. június

Köszönöm a figyelmet!



ÉBRESZTŐÖÖÖ!!! VÉGE!

