

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Hüvelyi mikroablatív frakcionált CO₂-lézer-kezelés hatásainak vizsgálata

Dr. Sipos Attila Gergely

Témavezető: Prof. Dr. Takács Péter



DEBRECENI EGYETEM

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2020

Hüvelyi mikroablatív frakcionált CO₂-lézer-kezelés hatásainak vizsgálata

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Sipos Attila Gergely

okleveles orvosdoktor

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája
(Konzervatív orvostudományok és klinikai vizsgálatok programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Takács Péter

Az értekezés bírálói: Dr. Nagy Valéria, PhD

Dr. Koncsos Péter, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Szűcs Gabriella, az MTA doktora

tagok: Dr. Farkas Bálint, PhD

Dr. Fagyas Miklós, PhD

Az értekezés védésének (online formában) időpontja: 2020. október 21, 13:00

A nyilvánosságot online módon biztosítjuk. Amennyiben a vitán részt kíván venni, úgy jelezze a sipos.attila.gergely@med.unideb.hu e-mail címre a vitát megelőző munkanap (2020. október 20.) 12 óráig. A határidő lejártát követően, technikai okok miatt már nincs lehetőség a védéshez kapcsolódni.

1. A DOKTORI ÉRTEKEZÉS ELŐZMÉNYEI ÉS CÉLKITŰZÉSEI

Az elmúlt hat évtizedben a lézerek gyors technikai fejlődése miatt mindinkább erősödött felhasználásuk az orvostudományban is. Ezzel párhuzamosan szélesedett az indikációs kör: a kezdeti szűk indikációs terület után sebészi, szemészeti, bőrgyógyászati beavatkozásokon túl ma már egyes nőgyógyászati kezelések is helyet kaptak. Az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerbiztonsági Hivatala (FDA, US Food and Drug Administration) 2014-ben jóváhagyta a lézerek nőgyógyászati célú alkalmazását. Ennek hatására a szakirodalomban exponenciálisan növekedni kezdett azon közlemények száma, melyek a hüvelyi lézerkezelés hatásait vizsgálják, kiemelkedően a hüvelyi atrófia okozta tünetek és ezzel összefüggésbe hozható kórképek tekintetében, annak ellenére, hogy az FDA a hüvelyi atrófia kezelését nem sorolta a lézerek indikációs körébe. A hüvelyi atrófiával összefüggésbe hozható igen kellemetlen vulvovaginális panaszok a peri- ill. postmenopausában lévő női populáció akár 30–50% érinthetik, hátrányosan befolyásolva az egészséggel összefüggő életminőségüket. Az egészséggel összefüggő életminőség lehető legmagasabb szinten tartása iránti igény, valamint Magyarország női populációs korfáját is figyelembe véve, ezen állapotok és kezelésük az egészségügyi ellátó rendszerre jelentős terhet rónak, mely teher az elkövetkező évtizedekben minden bizonnyal csak súlyosbodni fog. A terápiában a mai napig a hormonpótló kezelés (HRT, hormone replacement therapy) a leggyakrabban alkalmazott eljárás, azonban egyes páciensek vonakodhatnak a hormonbeviteltől, illetve előfordulhatnak olyan hormon-dependens jó-, illetve rosszindulatú elváltozások, melyek kontraindikálhatják a külső ösztrogén hormon bevitelét.

Prospektív vizsgálatunk célkitűzései alapján hüvelyi atrófiával összefüggő tünetek változásait kívántuk mind objektív, mind szubjektív mérőszámokkal meghatározni CO₂-lézerkezelést követően. A páciensek tüneteinek változásait gyakorta alkalmazott kérdőívek segítségével értékeltük. Feltételeztük továbbá, hogy a hüvelyi citológia képe javul azon vaginális szén-dioxid lézerkezelésben részesülő vizsgálati alanyok esetében, akik szubjektív vizsgálattal (visual analog scale-VAS) panaszukat javulni vélték.

2. BETEGANYAG ÉS MÓDSZER

2.1. Betegcsoport

Prospektív kohorsz vizsgálataink tervezése és kivitelezése teljes egészében a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Intézetében valósult meg 2017 márciusa és 2018 szeptembere között. A résztvevők beválogatása a Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika uroginékológiai szakrendelésén jelentkező betegek közül történt. Azon pre-vagy postmenopausában lévő pácienseinknek ajánlottuk fel a részvételt, akik az alábbi tünetek közül legalább egyről beszámoltak a vizit során: hüvelyszárazság; égő, viszkető érzés; vagy további klasszikus vulvaginális atrófiára/GSM-re jellemző, kellemetlen tünetek. Ezen felül enyhe mértékű terheléses vagy késztetéses vizelet inkontinencia, a csökkent medencefenéki izomtónus eredményeképpen szubjektív hüvelytágasság-érzet és panaszokat okozó kismedencei süllyedés (I. vagy II. stádiumú kismedencei süllyedés a medencefenéki szervek süllyedése beosztására bevezetett skála alapján [POP-Q – pelvic organ prolapse quantification]) is a beválogatási kritériumok közé tartozott. Azon nőket tekintettük postmenopausában lévőnek, akik anamnézisében legalább 12 egymást követő hónapban amenorrhoea volt megfigyelhető bármely egyéb egyértelmű patológiás ok nélkül vagy a folliculus stimuláló hormon (FSH) szintje $\geq 30\text{mIU/m}$ volt. Kizárási kritériumnak tekintettük a terhességet, a hormonpótló kezelés lokális és/vagy szisztémás formáját a jelentkezést megelőző 2 évben, az akut hüvelygyulladást, a méhnyakrákszűrés során talált bármely eltérést, a dysmenorrhéát, a III. és IV. stádiumú kismedencei süllyedéses kórképet, a súlyos terheléses vagy késztetéses inkontinenciát, illetve bármely olyan betegséget, amely befolyásolhatja a vizsgálat kimenetelét. A beválogatott alanyokat továbbá megkértük, hogy a hüvelyi lézerkezelést megelőzően legalább 6 héttel függesszék fel bármely hüvelyi készítmény (hormonális vagy nem hormonális) használatát.

A beválogatás során az első kezelést megelőzően általános nőgyógyászati vizsgálat és részletes anamnézis felvétel történt, különös tekintettel az életkorra, a testtömegindexre (BMI – body mass index), az előzményben szereplő szülésekre és műtétekre, a menstruációs ciklusra, a menopausa kezdetére és a hormontartalmú készítmények alkalmazására.

Vizsgálatainkat a Debreceni Egyetem az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának jóváhagyásával végeztük (ETT TUKEB 18504-1/2017/EKU). Minden beválogatásra került beteg részletes tájékoztatást követően még a kezelés megkezdése előtt beleegyező nyilatkozatot írt alá. A páciensek körében visszavont beleegyezés vagy kedvezőtlen hatás miatt megszakított kezelés nem fordult elő.

2.2. Lézerkezelés

A kezeléseinket egy, a vaginális mucosára optimalizált mikroablatív frakcionált CO₂ lézer készülékkel végeztük, egy 360 fokos hüvelyi alkalmazásra kifejlesztett kezelőfej segítségével (SmartXide2V 2 LR, Deka, Firenze, Olaszország). A terápia során a lézersugár körkörös, frakcionáltan, igen kis pontok formájában és D-Pulse üzemmódot használva került kibocsátásra a vaginális mucosára. A kezelés pontos beállítása az irodalmi adatok figyelembevételével történt (SmartStack 1, teljesítmény 30 watt, 'dwell time' 1000 µs, 'spacing' 1000 µm). A lézerkezelés három ülésben, 4–6 hetes időintervallumokban végeztük.

2.3. Hüvely állapotának felmérése

Minden páciens esetében minden egyes kezelés előtt, valamint négy héttel az utolsó kezelés befejezését követően meghatároztuk a hüvelyi egészség indexet (VHI, vaginal health index), mely a vizsgáló által felvett, a hüvely állapotát öt szempont (elaszticitás, folyadék szekretáló képesség, hüvelyi pH, az epithelialis mucosa állapota, nedvesség) alapján értékelő objektív skála. A VHI összesített pontszáma 5 és 25 pont közötti értéket vehet fel, a magasabb pontszám jelzi a kedvezőbb állapotot, míg az alacsonyabb atrófiára utal. A szubjektív panaszok értékelése

a páciensek által vizuális analóg skálával (VAS) történt 0 és 10 pont között értékelve a hüvelyi fájdalmat, szárazságot, égő érzést, viszketést, dyspareuniát és dysuriát szintén minden kezelés előtt, valamint négy héttel az utolsó kezelés befejezése után. A VAS pontszáma individuális tünetek és panaszok esetében 0 és 10 pont közötti terjedelemben változhat, az alacsonyabb pontszám jelzi a kedvezőbb értéket.

2.4. Hüvelyi citológia

A hüvelyfali kenethez szükséges mintát nőgyógyászati vizsgálat során feltárást követően egy spatula segítségével kaparó mozdulattal vettük az oldalsó hüvelyfal középső szakaszáról. A kenetek analízisét, mintánként 200 sejtet egy független citopatológus szakorvos végezte, az egyéb individuális klinikai adatokra vakon. A kenetek értékelése során első lépésben a parabazális (P), intermedier (I) és superficiális (S) sejtek számának meghatározása történt, majd ezen értékeket 0-val, 0,5-el és 1,0-el szoroztuk meg. Az így kapott három értéket összeadva kaptuk meg a Meisels féle hüvelyi maturációs értéket (vaginal maturation value-VMV). A kenetekben a P és I sejtek emelkedett aránya alacsony ösztrogénhatásra utal. Irodalmi adatok alapján a 0-49 közötti VMV alacsony, az 50-64 közötti közepes, még a 65-100 közötti VMV érték jó szöveti ösztrogénhatást jelez a hüvelyi epitheliumban.

A vizsgálat során a 4 hét különbséggel, 3 alkalommal végzett hüvelyi lézerkezelések alkalmával az alábbi időpontokban történt a hüvelyfali kenetvétel: az első kezelést megelőzően, mint kiindulási állapot; az első és második kezelés után valamint 4-6 héttel az utolsó, harmadik lézerkezelést követően.

2.5. Kérdőívek

A nemzetközileg standardizált kérdőívek egyes betegségek szubjektív tüneteinek a vizsgáló általi feldolgozásában nyújtanak segítséget. Számos, az irodalomban elérhető kérdőív közül a kismencedei állapot felméréséhez a 'Pelvic Floor Distress Inventory' (PFDI-20) kérdőívet

választottuk. Ez a kérdőív korábbi vizsgálatok során, megbízhatónak és kellően érzékenynek bizonyult a klinikai szempontból is meghatározó változások mérésére. A PFDI-20 három komponensből épül fel: Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory 6 (POPDI-6), Colorectal-Anal Distress Inventory 8 (CRADI-8) és Urinary Distress Inventory (UDI-6). A POPDI-6 a kismedencei szervek süllyedésével kapcsolatos panaszokat méri fel, a CRADI-8 kérdései a székletürítés nehézségeire kérdezik rá, még az UDI-6 a vizelési panaszok meglétét vagy hiányát elemzi. A medencefenékkal kapcsolatos panaszok meghatározásához a páciensek minden adott kérdéshez választhatnak egy válaszlehetőséget, ami lehet 0 (nem, tehát az adott eltérés nincs jelen), illetve 1-től (enyhén, tehát a panasz jelen van, de egyáltalán nem zavaró) 4-ig (meglehetősen, tehát a panasz jelen van, és kifejezett kellemetlenséget okoz) terjedő skálán bármely érték. Hogy megkapjuk a kérdőív pontszámát, az egyes kérdésekre adott pontok átlagát megszorozzuk 25-tel ezáltal egy 0-100 közötti tartományba illesztve a részpontszámot. Az összesített pontszámot az egyes kérdőív komponensek pontszámainak összesítésével kapjuk meg (tartomány: 0-300). A magasabb pontszám egyre kellemetlenebb medencefenék tüneteket jelez.

A beválogatott betegek a 4-6 hét különbséggel, a 3 alkalommal végzett hüvelyi lézerterápia során az alábbi időpontokban töltötték ki a kérdőívet: az első kezelést megelőzően, mint kiindulási állapot; az első kezelés után (közvetlenül a második kezelés előtt); a második kezelés után (közvetlenül a harmadik kezelés előtt) és 6 héttel az utolsó, harmadik lézerkezelést követően.

2.6. Adatok statisztikai elemzése

Vizsgálataink során minden esetben a demográfiai és klinikai adatok jellemzésére a folyamatos változók esetén az átlag és a standard deviáció, még a kategorikus változók esetén pedig gyakoriság és százalékos érték került meghatározásra.

A VHI és VAS pontszámok feldolgozása során nyert adatok statisztikai elemzését Microsoft Excel 2013 programmal (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) végeztük. A kezelések után meghatározott értékek különbségeinek leírása Student-féle párosított t-próbával történt, szignifikánsnak tekintettük, amennyiben $p < 0,05$ volt.

A kérdőívek pontszámainak összesítéséből származó adatok analízise SigmaStat/SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) szoftver segítségével történt. Az alapállapot és az azt követő kezelések utáni felvett pontszámok különbségeinek összehasonlítására Wilcoxon-féle szummációs tesztet használtunk. Az adatokat átlagérték (\pm standard deviáció [SD]) formájában tüntettük fel, és szignifikánsnak tekintettük, amennyiben $p < 0,05$ volt.

A pre- és postmenopausalis nőbetegek hüvelycitológiai vizsgálata során nyert adatokat a Student-féle t-próbával hasonlítottuk össze. Hogy vizsgálni tudjuk VMV pontszám és a hüvelyszárazság mértékének (VAS pontszám) változását az egymást követő lézerkezelések hatására vegyes modell analízist alkalmaztunk, mivel az adatokat három különböző orvos-beteg találkozás alkalmával vettük az egymást követő kezelések során. Egy beteg ismételt mérései során kapott értékek varianciáját kevert regressziós analízissel vizsgáltuk. Elvégeztük az átlagok, a mintavételek eloszlásának szórásai és a p-értékek korrekcióját a csoporton belüli és a csoportok közötti interakciók alapján, valamint korrigáltuk az egyes változók közötti lehetséges aszimmetrikus eloszlást. A statisztikai elemzéseinket a SAS 9.4 statisztikai szoftver (SAS Institute Inc., NC, USA) segítségével végeztük. Az elsőfajú hiba kockázatát $\alpha = 0,05$ határoztuk meg.

A VAS változását hüvelyi CO₂-lézer-kezelést követően korábbi vizsgálatokban már alkalmazták a mintaelem számának meghatározásához. Feltételezve egy 5 pontos kiindulási VAS értékről egy hárompontos csökkenést 5%-os szignifikancia szint mellett 80%-os statisztikai erő eléréséhez 42 beteg bevonása szükséges. Figyelembe véve egy átlagos 20%-os lemorzsolódási arányt 52 beteg bevonását tekintettük ideálisnak.

3. Eredmények

3.1. A hüvelyi CO₂-lézer-kezelés rövidtávú hatásainak eredményei

A vizsgálatba 51 pácienszt válogattunk be, életkoruk átlagosan $57,0 \pm 9,9$ év volt. A páciensek közül 72%-a (37 fő) volt biztosan menopausában, az előzményi szülések száma $1,9 \pm 0,9$ volt. A VHI kezelés előtti átlagos pontszáma $14,0 \pm 4,9$ volt, az első kezelést követően $15,0 \pm 4,7$, a második kezelés hatására $18,2 \pm 4,6$, a harmadik kezelés után pedig $19,5 \pm 4,9$ pontszámra nőtt. A VHI pontszámának növekedése mind a kezelés előtti értékhez képest, mind az egyes egymást követő kezeléseket összehasonlítva szignifikáns volt.

A VAS átlagos pontszáma a kezelés előtt $15,6 \pm 14,1$ volt, az első kezelés eredményeképpen $9,0 \pm 10,8$, a második kezelés után $5,9 \pm 9,2$, a harmadik kezelés hatására pedig $3,4 \pm 7,5$ -re csökkent az átlagos pontszám. A VAS pontszámának csökkenése mind a kezelés előtti értékhez képest, mind az egyes egymás után következő kezeléseket összehasonlítva szignifikáns volt.

3.2. A hüvelyi CO₂-lézer-kezelés hatása a medencefenék diszfunkció tüneteire a PFDI-20 kérdőív alapján

Vizsgálatunkba negyven, jellemzően GSM tünetekkel rendelkező nőbeteget válogattunk be. A kiválasztott betegek átlagéletkora 58 ± 10 év volt. A PFDI-20 kérdőív összesített pontértékei a kiindulási (első kezelés előtt) állapottal összehasonlítva nem mutattak szignifikáns eltérést (a pontszám átlaga \pm SD, 74 ± 47 kiindulási helyzetben vs. 57 ± 38 az első kezelést követően, $p = 0,1$). A második és a harmadik kezelést követően azonban az összesített pontszámok 46 ± 38 ($p < 0,01$) és 44 ± 39 ($p < 0,01$) voltak, melyek szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak a kiindulási állapotban kapott kérdőívponthoz viszonyítva.

A kérdőív alegységeinek pontjait külön-külön értékelve az alábbi eredményeket kaptuk:

Az első kezelés után POPDI-6 kérdőív pontértékei nem mutattak szignifikáns változást a kismedencei szervek prolapsusával kapcsolatos kérdések tekintetében (a pontszám átlaga \pm SD,

21±18 kiindulási helyzetben vs. 17±15 az első kezelést követően, $p = 0,44$). A második és a harmadik kezelést követően viszont a kérdőív pontértékeiben szignifikáns javulás volt tapasztalható (14±15, $p = 0,03$). A harmadik kezelést követően az átlag pontérték tovább javult (3±13, $p = 0,01$) a kiindulási pontokkal összehasonlítva.

Az UDI-6 kérdései a vizeleti panaszok súlyosságára kérdeznék rá. Az első kezelést követően ebben az esetben sem találtunk szignifikáns pontszámváltozást (a pontszám átlaga± SD, 36± 25 vs. 29 ±23 az első kezelést követően $p = 0,36$). A második és a harmadik hüvelyi lézerkezelés után ellenben a páciensek kérdőív pontszámai szignifikánsan javultak (24 ±20 ($p = 0,03$) az első, majd 22± 21 ($p = 0,01$) a második kezelést követően.

A CRADI-8 doménben a betegek a colorectalis-analis panaszokkal kapcsolatos kérdéseket találtak. Ezen szakasz értékei nem változtak szignifikánsan a három lézerkezelés folyamán (a pontszám átlaga± SD, 16± 16 vs. 12± 13 az első /11 ±12 a második és 10± 14 a harmadik hüvelyi CO₂-lézer-kezelést követően).

3.3. A hüvelyi CO₂ -lézer-kezelés hatása a hüvelyfali citológiára

A hüvelyfali citológia változását 52 bevonásra került beteg esetében vizsgáltuk. A páciensek közül 34 menopausában, míg 18 premenopausában volt. A postmenopausalis páciensek életkor szignifikánsan magasabb volt a premenopausalis csoporttal összehasonlítva (átlag ± SD, 63 ± 6 vs. 46 ± 6 év, $P < 0,01$). A postmenopausában lévő nőbetegek kiindulási VMV pontszáma szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a premenopausalis résztvevőké (átlag ± SD, 42 ± 23 vs. 68 ± 13, $p < 0,01$). A hüvelyszárazságra vonatkozó VAS a postmenopausális betegek esetében magasabb (rosszabb) volt a másik vizsgálati csoporttal összehasonlítva (átlag ± SD, 5,7 ± 4 vs. 2,4 ± 3, $p < 0,01$).

A VMV összpontszámok és az összesített hüvelyszárazságra vonatkozó VAS értékeinek összehasonlításakor egy gyenge negatív szignifikáns korrelációt találtunk.

A VMV pontszámai nem változtak szignifikánsan a lézerkezeléseket követően vizsgálva. A hüvelyszárazságra vonatkozó VAS pontszámai azonban szignifikánsan csökkentek (javuló tünetek) a kezeléseket követően. Mind a premenopausalis, mind a postmenopausalis vizsgálati csoport hüvelyszárazságra vonatkozó VAS értékei szignifikánsan javultak (alacsonyabb pontszámok) a kiindulási értékekhez viszonyítva (postmenopausában $5,7 \pm 4$ vs. $1,6 \pm 2,5$, $p < 0,01$, valamint premenopausában $2,4 \pm 3$ vs. $0,2 \pm 0,5$, $p < 0,01$).

Azon résztvevőknél, ahol javulást találtunk a VMV pontszámaiban (magasabb VMV pontok a kezeléseket követően) szignifikánsan jobb (alacsonyabb) hüvelyszárazságra vonatkozó VAS értéket találtunk, mint azon nők esetében, akiknél a három lézerkezelés után sem volt VMV pontszámjavulás észlelhető (átlag \pm SD, $0,3 \pm 0,8$ vs. $1,6 \pm 2,6$, $p = 0,04$). Mindemellett mindkét vizsgálati csoport esetében (javuló VMV vs. nem javuló VMV) szignifikánsan alacsonyabb hüvelyszárazságra vonatkozó VAS pontszámokat találtunk a lézerkezeléseket követően a kiindulási állapottal összehasonlítva (átlag \pm SD, $0,3 \pm 0,8$ vs. $4,0 \pm 3,6$, $p < 0,01$ és $1,6 \pm 2,6$ vs. $4,6 \pm 4,0$, $p < 0,01$).

4. MEGBESZÉLÉS

Az életkor előrehaladtával a hüvelyi atrófia okozta kellemetlen tüneteket élete során a nők több mint fele kénytelen megtapasztalni. A fejlett országokhoz hasonlóan hazánkban is folyamatosan gyorsul a társadalom előregedése, ezzel összefüggésben emelkedik az ösztrogén hiányos állapot okozta kórképek prevalenciája is. A fejlett társadalmakban a nők várható élettartama és az egészséggel összefüggő életminőség iránti igénye növekszik, azonban az atrófia okozta kellemetlen tünetek jelentősen hátrányosan befolyásolhatják azt.

Az Észak-Amerikai Menopausa Társaság (NAMS, North American Menopause Society) ajánlása alapján a korábban elsősorban vulvovaginális atrófiaként ismert tünetegyüttes nomenklatúrája megváltozott. Javaslatuk szerint a menopausalis genitourinális szindróma (GSM, Genitourinary Syndrome of Menopause) megnevezés pontosabban írja le az ösztrogénhiány okozta genitális, alsó húgyutakat és szexuális funkciót érintő változásokat.

A GSM egy progresszív lefolyású betegség, mely postmenopausában akár a nők 40-54%-át is érintheti. Kezelésében – a tünetek súlyosságának függvényében – az első vonalban helyileg alkalmazott hormonmentes vagy hormon tartalmú készítmények mellett szisztémás hormonpótlás, illetve újabb terápiaként szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (SERM) alkalmazása is lehetséges. Az elmúlt években, a szakirodalomban számos tanulmány jelent meg, mely a hüvelyi CO₂-lézer-kezelést a GSM terápiás modalitásaként vizsgálta.

A frakcionált lézerkezelés a bőrgyógyászat és kozmetológia területén elterjedté vált eljárás, mely hatékonyan és biztonságosan, remodelláció révén képes a szövetek „megújítására”. A kezelés hatására lejátszódó folyamatok jelentős hasonlóságot mutatnak a hüvelyszövet esetében is. A szén-dioxid lézer 10 600 nm hullámhosszon működik. A hőhatás révén első lépésben a kollagén denaturációja, majd zsugorodás jön létre, ezáltal növelve a szövet feszségét. Ezt követően a gyors regenerációs folyamatoknak köszönhetően új ECM komponensek szintézise indul (kollagén, elasztin, multiadhezív glikoproteinek), fokozódik a hámsejtek proliferációja és a tárolt glikogén mennyisége. A megfelelő paraméterekkel rendelkező készülékek képesek a

mikro-sérüléseket a megfelelő mintázatban elhelyezni a célszöveten, így intakt állapotban hagyva az epithelium jelentős részét, gyorsítva ez által a re-epithelisációs folyamatot, elkerülve a környező szövetek termikus sérülését.

Prospektív követéses vizsgálatainkban a hüvelyi mikroablatív CO₂-lézer-kezelések hatásait kíséreltük meg meghatározni a vizsgáló számára is objektív, illetve a páciensek szempontjából szubjektív mérőszámok alapján.

A lézerkezelés szöveti hatásai számos vulvovaginalis tünet csökkenésében nyilvánulhatnak meg. A lézerkezeléseket az irodalmi ajánlásoknak megfelelően három különböző alkalommal végeztük. A VHI (vaginal health index) egy olyan objektív összesített mutató, mely a hüvely állapotát öt jellemző alapján méri fel. Ezek az elaszticitás, folyadék szekretáló képesség, hüvelyi pH, az epithelialis mucosa állapota és a nedvesség. A VHI növekedése minden egyes kezelést követően szignifikáns volt. Pácienseink a leggyakrabban előforduló tüneteiket (fájdalom, szárazság, égő érzés, viszketés, dyspareunia és dysuria) vizuális analóg skála (VAS-visual analog scale) segítségével értékelték. A VAS értéke kezelésről kezelésre szignifikánsan csökkent, az első után 42%-kal, a másodikat követően további 35%, a harmadik kezelés után 42%-kal csökkentek a pontok. A kiindulási állapottal összehasonlítva tehát a VAS pontjai összesen 78%-kal csökkenve jelezték a szubjektív tünetek javulását. Eredményeink jól korrelálnak azon vizsgálatokkal, ahol a CO₂-lézer-kezelés hatékonyságának felmérésére szintén a VHI-t és a VAS-t alkalmazták.

A klasszikus hüvelyatrófia tüneteinek túlmenően – a hasonló patofiziológiai eredetből fakadóan – a GSM jelentős negatív hatással lehet a teljes kismedencei felfüggesztő struktúra integritására is. Az ösztrogénhiányos állapot következtében gyengült kötőszöveti struktúra szerepet játszhat a kismedencei szervek prolapsusában és más medencefenék diszfunkció okozta eltérésekben, mint a széklet- vagy a vizeletürítés zavarai. Ezek a változások hasonlóan negatívan befolyásolják a mindennapi életminőséget. A medencefenék diszfunkció tüneteire

fókuszálva megkíséreltük megtalálni azt a legoptimálisabb kérdőív-kombinációt, melynek segítségével betegek be tudnak számolni panaszokról, illetve azok változásáról a szén-dioxid lézerkezeléseket követően. Választásunk a validált PFDI-20 kérdőívre esett, mely kismencedei szervek prolapsusára, széklet- és vizeletürítés zavaraira fókuszáló alegységeinek köszönhetően a medencefenék diszfunkció tüneteinek széles skáláját képes lefedni. Több, a szakirodalomban fellelhető kérdőív is használható a hüvelyi CO₂-lézer-kezelés hatásainak vizsgálatára. Legjobb tudomásunk szerint munkacsoportunk vizsgálta elsőként a hüvelyi mikroablatív CO₂ lézerterápia hatásait PFDI-20 kérdőív segítségével. Eredményeink egyszerre megerősítik a hüvelyi lézerkezelés kapcsán korábban leírtakat és többletinformációval hozzájárulnak jelenlegi ismereteinkhez is. Korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan jelentős javulást találtunk a vizeleti panaszokkal összefüggésben. Két lézerkezelés után az UDI-6 kérdőív-domén pontszámai szignifikánsan javultak. A második kezelést követően szintén szignifikáns javulást tapasztaltunk a prolapsussal összefüggő válaszok (POPDI-6) esetében is. A CRADI-8 domén colorectalis eltéréseket felmérő pontszámai minden kezelést követően konzekvensen javultak, azonban ezen eredmények statisztikailag nem voltak szignifikánsak. Ezen a doménen a kezelés hüvelyi jellegét tekintve, valamint a húgyúti és vaginális panaszokra fókuszálva nem vártunk jelentős eltérést, a javulás hátterében a lézerkezelés esetleges placebo hatását feltételezzük.

A hüvelyi mikroablatív CO₂-lézer-kezeléseink során megvizsgáltuk a páciensektől vett hüvelyfali kenet citológiai képét és felmértük a hüvelyszárazság – mint vezető panasz – változását is. Ezen vizsgálatunkba pre-, illetve postmenopausában lévő pácienseket válogattunk be. Mindkét vizsgálati csoportban szignifikáns javulást találtunk a hüvelyszárazság VAS értékeinek tekintetében. Eredményeink értékelése során meglepetéssel tapasztaltuk, hogy a hüvelyi citológia képében nem találtunk szignifikáns eltérést a lézerkezelések hatására. Korábbi vizsgálatok, melyek szintén a hüvelyi citológia és a hüvelyszárazság összefüggéseit vizsgálták, mindkét tényező tekintetében találtak szignifikáns eltérést. Egy Pitsouni és munkatársai által

53 nőbeteg bevonásával végzett vizsgálatban a hüvelyi lézerkezelés hatására a VMV szignifikánsan emelkedett. Eredményeik alapján a kezelés kezdetén egyik paciensenél sem volt VMV > 49, mely alacsony ösztrogénhatást jelez. A 12 hetes utánkövetési periódus végén a páciensek 57%-ánál javult a hüvelyi kenet citológiai képe (VMV > 49). A tanulmányba bevont azon betegek esetében, ahol a kezelést követően a VMV értéke nem haladta meg a VMV > 49 küszöbértéket, a GSM tünetek tekintetében azonban javulás volt megfigyelhető. Saját és további más vizsgálatok eredményei alapján elmondható, hogy a hüvelyi CO₂-lézer-kezelés javítja a hüvelyszárazságot a hüvelyi citológia képének javulásával, vagy anélkül. Vizsgálatunk különbözik a korábbiaktól. Az általunk bevont páciensek kiindulási VMV értéke magasabb volt az atrófiára jellemző értéktől (VMV < 49), annak ellenére, hogy pácienseink átlagosan 14 éve menopausában voltak. Ezen eredmények alapján feltételezzük, hogy azon betegek, akik VMV értéke igen alacsony máshogyan reagálnak a hüvelyi lézerkezelésre, mint akik VMV értéke a határérték közelében, vagy afelett van. Feltételezzük továbbá, hogy ezen eredmények tükrében a lézerkezelés következtében javuló hüvelyszárazság nem kizárólag az epithelium megújulásának, ezáltal a citológia változásának a következménye, hanem egyéb tényezők is szerepet játszhatnak az atrófia tüneteinek javulásában.

Vizsgálataink erősségének tekintjük, hogy eredményeink a korábbi, a témában végzett vizsgálatokkal összhangban hozzájárulnak a jelenleg elérhető, a hüvelyi CO₂-lézer-kezelés hatásaival kapcsolatos szakirodalomhoz. Általánosságban a témában közölt vizsgálatokhoz hasonlóan kutatásaink korlátjainak tekinthetjük a vizsgált populációkban a relatíve alacsony esetszámokat, a kontrollcsoportok hiányát és a rövid követési időt. Ahhoz, hogy a hüvelyi lézerkezelések hatásait a lehető legpontosabban képesek legyünk meghatározni, nagyszámú úgynevezett 'sham'-kontroll (lézer vs. ál-lézer) vizsgálatokra lenne szükség.

A hüvelyi lézerkezelés alkalmazása különböző nőgyógyászati panaszokra a mindennapi klinikai gyakorlatban megosztó. A jelen értekezésben is idézett számos szakirodalmi

közlemény ellenére sem állnak rendelkezésre hosszú távú, randomizált, placebo- és/vagy gyógyszer, illetve 'sham' kontrollált tanulmányok (RCT) a témában. Az International Urogynecology Journal főszerkesztője 2017-ben levelében hívta fel a figyelmet a nagy esetszámú RCT-k szükségességére; ezzel összhangban a biztonság és hatékonyság tekintetében a megfelelő bizonyítékok hiányára utal az FDA 2018-ban kiadott figyelmeztetése is.

A változó korrall járó hüvelyi atrófia okozta kellemetlen tünetek jelentős mértékben ronthatják a peri- és postmenopausában lévő nőbetegek életminőségét egyaránt. A különböző urogynecológiai indikációval végzett hüvelyi lézerkezelések az elmúlt évek során igen elterjedtté váltak, azonban a terápia biztonságának és hatékonyságának értékeléséhez nagy mennyiségű tudományos bizonyíték szükséges. Jelen munkánk e bizonyítékok bővítését célozta meg.

5. AZ ÉRTEKEZÉS ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI

- Ismereteink szerint munkacsoportunk mérte fel elsőként a hüvelyi CO₂-lézer-kezelés hatását GSM-ben a PFDI-20 kérdőívet használva.
- Vizsgálatainkban megállapítottuk, hogy az általunk alkalmazott kérdőív alapján a hüvelyi lézerkezelés hatására javulnak a medencefenék diszfunkcióval összefüggő vizelet- és kismedencei süllyedéssel kapcsolatos panaszok.
- Eredményeink alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy egy kezelés önmagában nem elegendő, a kívánt hatás eléréséhez legalább két alkalommal végzett beavatkozás szükséges.
- Vizsgálataink eredményeiben a lézerkezelés hatására javuló tünetek azt sugallják, hogy a kezelés a hüvelyszövet mélyebb, submucosalis rétegére kifejtett hatása is kulcsfontosságú lehet a hüvelyhámon okozott változások mellett.
- Az általunk végzett lézerkezelések hatására a hüvelyszárazság, mint szubjektív panasz javult, a hüvelyi citológia képe azonban nem változott. Ezen eredmény alapján feltételezhető, hogy a hüvelyszárazság hátterében számos etiológiai faktor szerepet játszhat, nem csupán az epitheliumot érintő változások.

6. A JELÖLT ÉRTEKEZÉS ALAPJÁL SZOLGÁLÓ ÉS TOVÁBBI KÖZLEMÉNYEINEK A KENÉZY EGYETEMI KÖNYVTÁR ÁLTAL HITELESÍTETT LISTÁJA



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/223/2020.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Sipos Attila Gergely
Neptun kód: IQLPD9
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Takács, P., **Sipos, A. G.**, Kozma, B., Cunningham, T. D., Larson, K., Lampé, R., Póka, R.: The Effect of Vaginal Microablative Fractional CO₂ Laser Treatment on Vaginal Cytology. *Lasers Surg. Med.* "Accepted by publisher", 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.23211>
IF: 3.02 (2019)
2. **Sipos, A. G.**, Kozma, B., Póka, R., Larson, K., Takács, P.: The Effect of Fractional CO₂ Laser Treatment on the Symptoms of Pelvic Floor Dysfunctions: pelvic Floor Distress Inventory-20 Questionnaire. *Lasers Surg. Med.* 51 (10), 882-886, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.23126>
IF: 3.02





További közlemények

3. Fenyvesi, F., Váradi, J., Fehér, P., Bácskay, I., Vecsernyés, M., **Sipos, A. G.**, Takács, P.:
Biocompatibility and zinc release testing of a zinc-containing vaginal gel.
Menopause. 27 (2), 143-149, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001435>
IF: 3.305 (2019)
4. Damjanovich, P. G., **Sipos, A. G.**, Larson, K., Cunningham, T. D., Takács, P., Kozma, B.:
Cervicovaginal lavage fluid zinc level as a marker of vaginal atrophy.
Menopause. [Epub ahead of print], 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001536>
IF: 3.305 (2019)
5. Póka, R., Barna, L., Damjanovich, P. G., Farkas, Z., Orosz, G. B., Orosz, M., Ördög, L., **Sipos, A. G.**, Török, O.: Emelkedő anyai életkor részesedése a császármetszés-frekvencia növekedésében.
Magyar Nőorv. L. 83 (1), 275-281, 2020.
6. Takács, P., Kozma, B., Lampé, R., **Sipos, A. G.**, Póka, R.: Randomized controlled trial for improved recovery of the pelvic floor after vaginal delivery with a specially formulated postpartum supplement.
OGS. 63 (3), 305-314, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5468/ogs.2020.63.3.305>
7. Takács, P., Damjanovich, P. G., **Sipos, A. G.**, Kozma, B.: The effect of oral zinc supplementation on cervicovaginal lavage fluid zinc level.
Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 248, 106-109, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.03.026>
IF: 1.868 (2019)
8. Kozma, B., Póka, R., **Sipos, A. G.**, Ács, N., Takács, P.: A hüvelyi CO₂-lézer-kezelés rövid távú hatásai a menopausalis genitourinalis szindróma tüneteire.
Orv. hetil. 160 (41), 1617-1622, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2019.31529>
IF: 0.497
9. Póka, R., Barna, L., Damjanovich, P. G., Farkas, Z., Molnár, S., Orosz, M., Ördög, L., **Sipos, A. G.**, Juhász, A. G., Török, O.: Large fetal weight alone in Robson-1 parturients doesn't translate into a risk of Caesarean delivery higher than that of a vaginal birth.
J. Obst. Gynecol. Rep. Biol. 239, 7-10, 2019.
IF: 1.868





10. Póka, R., Barna, L., Csehely, S., Damjanovich, P. G., Farkas, Z., Molnár, S., Nagyházi, O., Orosz, G. B., Orosz, M., Ördög, L., **Sipos, A. G.**, Juhász, A. G., Török, O., Tóth, Z.: Szülés módja és neonatális eredmények: terminuson túl szinguláris fejvégű magzattal spontán vajúdó, először szülő nők körében.
Magyar Nőorv. Lap. 82, 228-234, 2019.
11. Póka, R., Barna, L., Csehely, S., Damjanovich, P. G., Farkas, Z., Molnár, S., Nagyházi, O., Orosz, G. B., Orosz, M., Ördög, L., **Sipos, A. G.**, Juhász, A. G., Török, O., Tóth, Z.: Születési súly és császármetszés kapcsolata: 37. hetet betöltött, szinguláris fejvégű magzattal spontán vajúdó először szülő nőkben.
Magyar Nőorv. Lap. 82 (2), 56-61, 2019.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 16,883

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
6,04**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2020.07.07.

