

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

A menopauzális genitourinális szindróma hüvelyfalra gyakorolt hatásának vizsgálata és kezelésének lehetőségei

Dr. Pákozdy Krisztina Lili

Témavezető: Dr. Kozma Bence



DEBRECENI EGYETEM

TÁPLÁLKOZÁS- ÉS ÉLELMISZERTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2022

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke.....	4
2. Bevezetés.....	6
3. Irodalmi áttekintés.....	8
3.1. A hüvelyi atrófia és a menopausalis genitourinális szindróma	8
3.1.1. A menopausalis genitourinális szindróma etiológiája	9
3.1.2 A menopausalis genitourinális szindróma patofiziológiája	10
3.1.3 A menopausalis genitourinális szindróma klinikai megjelenése	14
3.1.4 A vulvovaginális atrófia és a cink.....	16
3.2. A menopausalis genitourinális szindróma kivizsgálása	19
3.2.1. Hüvelyfali citológia.....	19
3.2.2. Hüvelyi pH	20
3.2.3. Tüneteken alapuló kérdőívek	21
3.2.4. Fizikális vizsgálat.....	22
3.2.5 Vizuális analóg skála (VAS).....	23
3.2.6. Hüvelyfali ultrahang elasztográfia	23
3.3. A menopausalis genitourinális szindróma kezelése	34
3.3.1. Életmódváltoztatás	35
3.3.2. Hidratáló és síkosító készítmények	35
3.3.3. Hormonpótlás (HRT, hormon replacement therapy)	35
3.3.4. Szelektív ösztrogén receptor modulátorok (SERM)	37

3.3.5.	Oxytocin	38
3.3.6.	Szintetikus szteroid készítmények	38
3.3.7.	Intravaginális dehydroepiandrosteron (DHEA)	39
3.3.8.	Hüvelyi lézerkezelés	39
4.	Célkitűzések	43
5.	Vizsgálati csoport és módszerek	44
5.1.	A CO ₂ -lézer- kezelés hatása a hüvelyi cink és réz szintekre	44
5.1.1.	Vizsgálati csoport.....	44
5.1.2.	Lézerkezelés.....	45
5.1.4.	CVL.....	46
5.1.5.	Minták előkezelése és elemzése.....	46
5.1.6.	Adatok statisztikai elemzése	49
5.2.	A hüvelyfal ultrahang elasztográfiás vizsgálata	50
5.2.1.	Vizsgálati csoport.....	50
5.2.2.	Hüvelyfali ultrahang elasztográfia	51
5.2.3.	Képfeldolgozás	51
5.2.4.	Hüvelyfali citológia.....	52
5.2.5.	Adatok statisztikai elemzése	52
6.	Eredmények.....	54
6.1.	A CO ₂ -lézer-kezelés hatása a hüvelyi cink és réz szintekre	54
6.2.	A hüvelyfal ultrahang elasztográfiás vizsgálata	57
7.	Megbeszélés.....	61

8. Az értekezés új tudományos eredményei.....	70
9. Összefoglalás	72
10. Summary	74
11. Irodalomjegyzék.....	75
11.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke	75
11.2. Az értekezés alapjául szolgáló és egyéb közlemények hitelesített listája	86
12. Tárgyszavak	87
13. Köszönetnyilvánítás	88
14. Függelék	89

1. Rövidítések jegyzéke

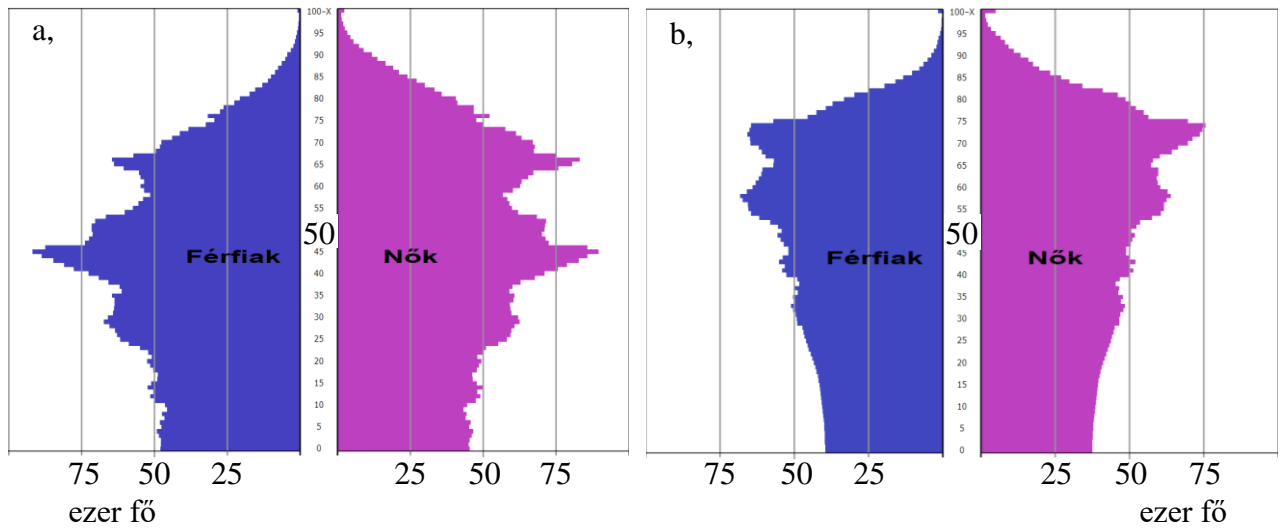
ARFI	akusztikus lökéshullámon alapuló képalkotás - Acoustic Radiation Force Impulse
BMI	testtömeg index - body mass index
CE	konjugált ösztrogének - conjugated estrogens
CIN	cervicalis intraepithelialis neoplasia - cervical intraepithelial neoplasia
CSI	Color Scale Index
CVL	cervicovaginális lavage
DHEA	dehidroepiandroszteron
DIE	mélyen infiltráló endometriosis - deep infiltrating endometriosis
DIVA	Day-to-Day Impact of Vaginal Aging
ECM	extracelluláris mátrix - extracellular matrix
EGF	epidermális növekedési faktor - epidermal growth factor
EI:	Elasztográfiás Index
EPT	ösztrogén progeszteron hormon terápia - Estrogen Progesterone Hormone Therapy
FDA	Amerikai Élelmezési és Gyógyszerügynökség - US Food and Drug Administration
FSH	folliculus stimuláló hormon - follicle-stimulating hormone
GDM	gesztációs diabétesz - gestational diabetes mellitus
GnRH	gonadotropin-releasing hormon
GSM	menopauzális genitourinális szindróma - genitourinary syndrome of menopause
HSP	hősokk fehérje - heat shock protein
JPEG	Joint Photographic Experts Group

KSH	Központi Statisztikai Hivatal
MMP	mátrix metalloproteináz - matrix metalloproteinase
NAMS	Észak Amerikai Menopauza Társaság - North American Menopause Society
PDGF	vérlemezke eredetű növekedési faktor - platelet-derived growth factor
PFDI-20	Pelvic Floor Distress Inventory-20
PFIQ-7	Pelvic Floor Impact Questionnaire-7
POP	kismedencei süllyedés - pelvic organ prolapse
POP-Q	pelvic organ prolapse quantification
pSWE	point shear wave elastography
ROI	Region of Interest
rUTI	visszatérő húgyúti fertőzés - recurrent urinary tract infection
SERM	szelektív ösztrogén receptor modulátor - selective estrogen receptor modulator
SWE	nyírési elasztográfia - shear wave elastography
TGF- β	transzformáló növekedési faktor béta - transforming growth factor beta
TSEC	szövet szelektív ösztrogén komplex- tissue selective estrogen complex
UHE	ultrahang elasztográfia - ultrasound elastography
UTI	húgyúti fertőzés - urinary tract infection
VEGF	vaszkuláris endoteliális növekedési faktor - vascular endothelial growth factor
VHI	hüvelyi egészség index - vaginal health index
VMI	hüvelyi maturációs index - vaginal maturation index
VVA	vulvovaginális atrófia - vulvovaginal atrophy
WHO	Egészségügyi Világszervezet - World Health Organization

2. Bevezetés

A Nyugat-európai országokhoz hasonlóan Magyarország népességének öregedési folyamata is egyre inkább felgyorsult. Ha a KSH 2021-ben közzétett, népesség számának adatait összehasonlítjuk a 2050-ben várható számokkal, jól látható, hogy a korfa fogyó és öregedő társadalom alakját mutatja (1. ábra). A várható élettartam kitolódásával párhuzamosan megnőtt a nők jobb életminőség iránti igénye. Ezt a szükségletet az orvostudománynak is követnie kell, hiszen olyan betegségek kezelése válik alapvetővé, ami eddig nem kapott különösebb figyelmet.

A menopauza időszakában kialakuló vulvovaginális atrófia, mai megnevezésén menopauzális genitourinális szindróma prevalenciája az életkor kitolódásával egyre növekszik. A betegség az alsó genitális traktus mellett a húgyútakat is érintheti, így még kifejezettebb az életminőségre bíró negatív hatása. Ennek következtében az érintett nők közül egyre többen fordulnak szakemberhez segítségért. Bár a kórkép diverzitása miatt a diagnózis felállítása még nehézségekbe ütközhet, számos új módszer és kezelési lehetőség jelenthet kiutat a pácienseknek.



1. ábra

*Magyarország népességének száma nemek és életkor szerint
 a, 2021-ben (a statisztikai évkönyvek történeti statisztikai idősorok segítségével
 korrigált adatai)
 b, 2050-ben (a Népességtudományi Kutatóintézet 2015-ben készült népesség-
 előreszámítása alapján képzett korfa)
 (forrás: KSH interaktív korfa, www.ksh.hu)*

3. Irodalmi áttekintés

3.1. A hüvelyi atrófia és a menopausalis genitourinális szindróma

A menopausalis genitourinális szindróma (angol terminológiai szerint genitourinary syndrome of menopause, röviden GSM) megnevezés 2014-ben alakult nomenklátúra, mely az Észak-Amerikai Menopausa Társaság (North American Menopause Society - NAMS) és a ISSWSH (International Society for the Study of Women's Sexual Health) együttes javaslatával és közös jóváhagyásával született meg (1). A GSM-et korábban vulvovaginális atrófiának (VVA), atrófiás vaginitisnek vagy urogenitális atrófiának nevezték, de ezek a megnevezések nem tükrözték kellő mértékben a kórkép sokszínűségét, nem fedték le teljesen a rájuk jellemző tünetcsoportot, mivel a vulván és a hüvelyen kívüli, egyéb elváltozásokat nem írták le vagy csak a gyulladásszerű komponensre utaltak. Az atrófia és a vagina szavak használatát sem tartották megfelelőeknek, mivel sem a médiában, sem a nők körében nem igazán a mindennapokban használt kifejezések. A növekvő igény egy pontosabb terminológia bevezetéséhez vezetett a Chicagóban megrendezésre került konferencián, mely alapvetően három célt fogalmazott meg. Elsőként döntést akartak hozni arról, hogy szükséges-e átnevezni a VVA definíciót és abban az esetben, ha indokoltnak tartják a változtatást, olyan terminológia kerüljön meghatározásra, mely minden szempontból tükrözi a kórkép diverzitását. Továbbá igen fontosnak tartották definiálni a menopausa által okozott minden olyan elváltozást, ami a genitourinális traktust érinti és meglehetősen elengedhetetlen a kórkép diagnózisának felállításához. Harmadsorban pedig tervezet készítése az új terminológia bevezetésének megismertetésére az orvosokkal, szakemberekkel, illetve a laikus közönséggel. A résztvevők egyetértésben döntöttek arról, hogy a korábbi megnevezések nem felelnek meg a mai elvárásoknak. Így megfogalmazódott a GSM megnevezés, mely magába foglalja a hüvelyi irritációt, viszketést, szárazságot és azon túlmenően a menopauzára és posztmenopauzára is jellemző elváltozásokat, amelyek érinthetik

a húgyhólyagot, a húgyvezetéseket, a hüvelyt (1). Kialakulásának oka a csökkenő keringő ösztrogén és egyéb szexszteroid hormonok szintje, mely negatív hatással vannak a hüvelyre, vulvára és alsó húgyútakra, nagymértékben csökkentve ezzel a nők életminőségét.

3.1.1. A menopausalis genitourinális szindróma etiológiája

Azon természetes állapotot nevezzük menopauzának, mely során 12 egymást követő naptári hónapon át menstruációs vérzéskimaradás figyelhető meg, mely háttérben egyértelműen nem patológiás ok áll. A változókori átlagosan 47,5 éves korban várható, de ez nem ritkán 52-53 éves korra is kitolódhat (2). Kialakulásának oka a petefészek funkciójának kimerülése, mely hatására a vérben emelkedik a follikulus stimuláló hormon (FSH) és csökken az ösztrogén szintje, mely negatívan befolyásolja például a bőr kollagén termelődését és elaszticitását. A változó hormonszintek szervezetre gyakorolt hatása miatt posztmenopauzában a GSM előfordulásának aránya megközelíti a 40-57%-ot, de az erre vonatkozó szakirodalomban leírtak szerint 87%-át is érintheti a peri-és posztmenopauzában élő nőknek (3, 4). A GSM legfőbb tüneteit - a hüvelyszárazságot, viszketést, irritációt, fájdalmas vizelést és szexuális együttlétet - egy tanulmány szerint, melyben még szexuálisan aktív, posztmenopauzában lévő nőket kérdeztek, a nők 40%-a panaszolta (5).

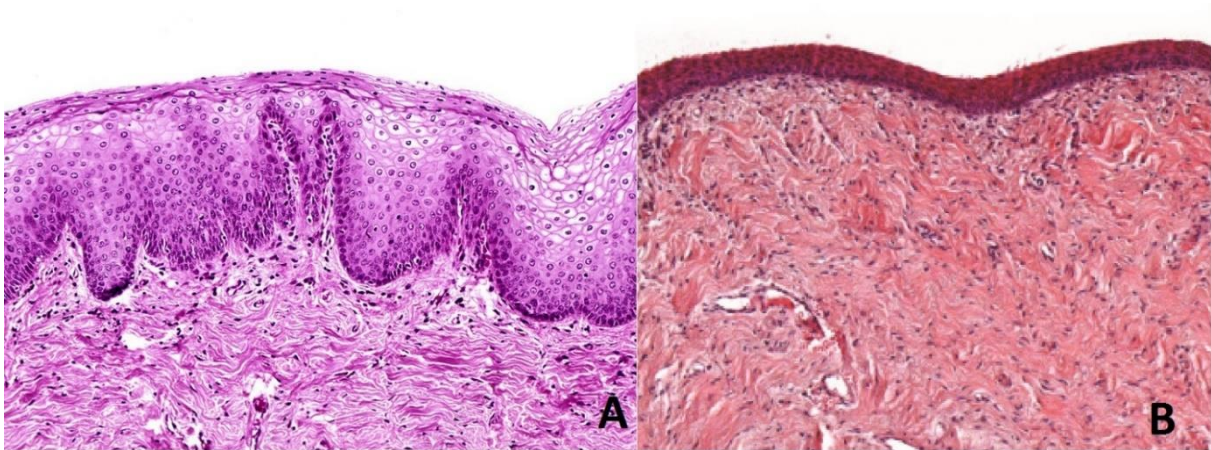
A GSM kialakulásának okaként két nagy csoportot különíthetünk el: a menopauzális és a nem menopauzális okokat. Menopauzában csökken az endogén ösztrogén szint. Az ösztrogén a legfontosabb női nemi hormon, olyan szexszteroid, amit a petefészek termel és három fő fajtája az ösztron, ösztradiol és ösztriol. Menopauzában ezeknek az aránya tolódik el jellemzően az ösztron felé, mely kevésbé potens, mint a premenopauzában termelődő ösztradiol (6). Patológiás esetekben ösztrogénhiányos állapot, annak minden tünetével, bármely életszakaszban előfordulhat a menopauzától függetlenül. Kiemelendőek azok a gyógyszerek,

melyek súlyos atrofias tüneteket okozhatnak. Ezek közé tartoznak az aromatáz-inhibitorok, melyeket emlő carcinoma kezelésénél használnak, szelektív ösztrogén receptor modulátorok (SERM) és a gonadotropin felszabadító hormon (GnRH) analógok. Tumoros folyamatok miatt végzett petefészek eltávolítás, ezt követő kemo- és sugárterápia, hyperprolactinaemia és posztpartum szakban bekövetkező ösztrogén szint csökkenés mind kiváltó oka lehet a GSM tüneteinek (7). Egyéb etiológiai tényezők közé sorolandó a mozgásszegény életmód, a szexuális élet hiánya, az alkohol abúzus, a spontán hüvelyi szülés, a dohányzás, mely helyileg rontja a véráramlást és az ösztrogén receptor kötődését, valamint a korai petefészek kimerülés.

3.1.2 A menopausalis genitourinális szindróma patofiziológiája

A húgyhólyag, a teljes urethra, a trigonum, a hüvely alsó harmada és a hüvelybemenet az embrionális fejlődés során az XX nemi kromoszómával rendelkező embriókban a Müller-csőből, a sinus urogenitalisból és a sinovaginalis lemezből alakul ki. Leány embriókban az uterus és a hüvely felső szakasza a Müller-cső származékaiból fúzió hatására jönnek létre tesztoszteron hiányában. A vulva szintén az urogenitális sinusból alakul ki, de a szeméremajkak hámja ectodermális eredetű. Ösztrogén receptorok közül azonos funkciójúak találhatóak a női nemi szerveken és az alsó húgyúton a közös embrionális eredet miatt. Ebből adódik, hogy a menopauzában kialakuló ösztrogén hiányos állapot nem csak a női nemi szerveket, hanem a húgyútakat is érintheti, ezzel dysuriát, alsó húgyúti panaszokat okozva. A receptor funkciót a keringő ösztrogén mennyisége befolyásolja. α - és β -receptor altípust különböztethetünk meg, melyek közül az α -ösztrogén receptor pre- és posztmenopauzában is expresszálódik, míg posztmenopauzában csökken a hüvelyfal β -ösztrogén receptorainak száma, de nem tűnik el teljesen. Ezt kihasználva külső hormonpótlással csökkenthetőek a menopauza tünetei.

A hüvelyfalat szövettani szempontból négy rétegre oszthatjuk fel (2. ábra). A felszínhez legközelebb el nem szarusodó laphám található, melyben bazális, parabazális, intermedier és szuperficiális sejtek figyelhetők meg. A második réteget a lamina propria adja, ami egy sűrűbb, kötőszöveti réteg, melyet erek, idegek, nyirokerek, kollagén-és elasztin rostok hálóznak be. Ezt követi a muscularis réteg külső hosszanti és belső körkörös rostokkal. Végül a hüvely alátámasztását adó adventitia nagy mennyiségű kollagénnel és elasztinnal, mely egy lazább réteget képez (8). A hüvely bazális rétege felől folyamatos sejtpótlás történik a felszíni sejtek helyére a permanens sejtelhalás és epitheliális rétegről való leválás miatt (9). Terhességben vagy akár egy menstruációs ciklus során is változik a mucosa epitheliális rétege az eltérő ösztrogén szint hatásának következtében (10). A lamina propria összetétele a musculáris réteg felé haladva fellazul. A hüvelyfalat eltérő mennyiségű úgynevezett papillák alkotják, melyek a lamina propria rétegében helyezkednek el és a mellső hüvelyfalon számuk kevesebb, illetve sekélyebbek, mint a hátsó hüvelyfalon, ahol ezek mélyebbek és vaskosabbak (11).



2. ábra

A hüvelyhám szövettani képe.

A bal oldali (A) képen a kielégítő ösztrogén státusz mellett megfigyelhető szövettani kép látható. Az epithelium vastag, a bazális rétegben a sejtek szorosan egymás mellett helyezkednek el, mély és széles papillák láthatóak, a kötőszöveti réteg sűrűn erezett, tömött. A jobb oldalon (B) az atrófiára jellemző szövettani kép látható, elvékonyodott epitheliális réteggel és csökkent kötőszöveti tartalommal. (forrás: Dr. Sipos A.G. anyagából)

A vazoaktív ösztrogén pozitívan hat az epitheliális réteg kialakulására, segíti a hüvelyhám regenerálódását, a sejtek érését (12). Szexuális stimulus során az ösztrogén receptorok aktiválódnak és segítik a simaizom szövet hámproliferációját, mely a hüvelyi redők képzéséért felelős. Az aktiváció fokozza a hüvelyi lubrikációját, tágulását, felkészítve a szervezetet a szexuális együttlétre, ami megelőzi a mechanikus sérüléseket is (13). Továbbá az ösztrogén szerepet játszik az extracelluláris mátrix (ECM) olyan fehérjéinek expresszáálásában, melyek hatására javul a szöveti rugalmasság, a sejtközötti kapcsolatok és sejtváz kialakítása révén. Az ECM felépítésében proteoglikánok, glikoproteinek és ösztrogénhatás révén 1-es típusú kollagént termelő fibroblastok vesznek részt. A hüvelyfalban megtalálható kollagén és elasztin

rostok aránya határozza meg annak tulajdonságát. Míg az elasztin a rugalmasságért, addig a kollagén a feszségért felelős (14). Tehát a megfelelő összetételű ECM létfontosságú az egészséges hüvelyhám kialakulásában, létrehozva annak kellő rugalmasságát és mechanikai behatások elleni védelmét (15). A hüvelyi környezet egyensúlyának fenntartásában és a hüvelyi szexuális aktus létrejöttében kulcsfontosságú szerepe van a megfelelő lubrikációnak. A vazoaktív ösztrogén hatására nő a hüvelyben a véráramlás és fokozódnak a különböző neurotranszmitterek szintézisei, melyek vazodilatatív hatásúak (16). A hüvelyben megtalálható cervixnyák és extravazátum, mely transzudáció révén, az emelkedett intrakapillaris nyomás következtében kerül a hüvely lumenébe, alakítják ki a hüvely természetes nedvességtartalmát. Minden olyan állapotban, ami az ösztrogén szintjének csökkenéséhez vezet, a hüvely veszít nedvességtartalmából és rugalmasságából. Nagymértékben csökken az ECM-et alkotó elasztin, kollagén és hialuronsav mennyisége, ennek következtében akadályozott a simaizmok képződése, elvékonyodik a hüvelyhám, a kötőszövet rigiddé és sérülékennyé válik. A hüvely nedvesedéséért felelős tényezők működése elégtelenné válik a csökkent vaszkularizáció miatt, mely szexuális diszfunkciókhoz, irritációhoz és hüvelyszárazság kialakulásához vezet (17). A hüvelyi atrófia és csökkent mennyiségű hüvelyváladék problémáján túl, a hypoösztrogenizmus jelentősen károsítja az érzőideg-végződéseket. Dyspareunia kialakulása miatt szignifikánsan romlik a nők sexualitáshoz kötött életminősége (18).

Többrétegű, el nem szarusodó laphám alkotja a húgycső és a hüvely epitheliális rétegét. A hüvely nagy mennyiségű glikogént tárol sejtrégeiben, melyek kívülről befelé haladva a következők: superficialis, intermedier és bazális rétegek. A laphám felső sejtrétege folyamatosan leválk és ösztrogén hatására glikogént termel, mely glükózzá alakul és a hüvely normál flóráját alkotó baktériumok hasznosítják. Ilyenek lehetnek a különböző Gram pozitív és negatív, aerob és anaerob baktériumok, melyek közül kiemelendő a Lactobacillus, ami a glükóz hasznosítása során tejsavat termel, így tartja fent a hüvely élettani savas környezetét (pH: 3,5-

4,5). Ez a fiziológiás pH tartomány természetes gátat biztosít a patogén kórokozók elszaporodása ellen. Ennek a kényes egyensúlynak a felborulása hüvelygyulladásához és húgyúti fertőzésekhez (urinary tract infection – UTI) vezethet (12). A lecsökkent ösztrogén szint tehát csökkenti a Lactobacillusok számát, emiatt a hüvelyben fennálló kényes egyensúly alkalikus irányba tolódik el. Az emelkedett pH hatására elszaporodnak a intesztinális kórokozók és különböző húgyúti-és hüvelyi fertőzéseket okozhatnak (19). Az ösztrogénhiányos állapot a hüvely negatív irányú változásait okozza a csökkenő kollagén és kötőszöveti elemek miatt, melyek nem csak a hüvelyben, de az alsó húgyútakban is destruktívak. Atrófiás elváltozások alakulnak ki mind a húgycsőben, mind a húgyhólyagban, ezzel alsó húgyúti panaszokat és/vagy sürgető vizelési ingert okozva (4, 12). Nagy valószínűséggel telt hólyagnál, az urethrában és a trigonumban lévő idegsejtek érzékenysége emelkedik az ösztrogén receptorok hatására. Ezt az érzékenységi küszöböt csökkentik az ösztrogén deficiens állapotok. Robinson D. és mtsai. leírták, hogy a stressz inkontinencia kialakulásának egyik lehetséges oka nagy valószínűséggel az urethra sphinctert érintő kötőszöveti gyengeség lehet, ami a csökkent keringő ösztrogén szint miatt alakulhat ki (20). A GSM korai felismerése és megfelelő kezelése csökkenthetné a vizelet inkontinencia előfordulását és a visszatérő vizelet infekciók (rUTI) miatt feleslegesen felírt antibiotikumok mennyiségét (21).

3.1.3 A menopausalis genitourinális szindróma klinikai megjelenése

Bár a GSM egy krónikus betegség, a betegek nagy része csak későn vagy egyáltalán nem fordul orvoshoz, pedig a tünetek jelentősen rontják a nők életminőségét. Az érintettek csak mintegy 6-7%-a kap szakembertől megfelelő segítséget és terápiát (22). A gondot az jelenti, hogy még mindig él a köztudatban az a közhely, miszerint a panaszok a „korral járnak”, így

még ha szakorvoshoz is kerül az érintett nő, nem is gondol arra, hogy panaszai kezelhetőek lennének, pedig napjainkban már számos megoldás létezik ezekre a problémákra (1. táblázat).

Tünetek	Jelek
A nemi szervek szárazsága	Csökkent nedvesség és elaszticitás
Csökkent nedvesedés szexuális aktivitás során	Visszatérő húgyúti fertőzések
Diszkomfort vagy dyspareunia	Kisajkak atrófiája
Vérzés szexuális együttlét során	Sápadság, bőrpír
Csökkent izgalom, orgazmuskézség	Hüvelyi rugae-k hiánya, az introitus zsugorodása
Szeméremtest vagy hüvely irritációja, égő vagy viszkető érzése	Szöveti törékenység, fisszúrák, petechiák
Dysuria	Húgycső everzió vagy prolapsus
Gyakori vizelet és sürgető vizelet inger	Szűzhártya maradványainak atrófiája

1. táblázat

A menopauzális genitourinális szindróma tünetei és jelei (22)

Megfelelő anamnézis felvételt követően, mely irányított kérdésekkel már nagyban segítheti a diagnózis felállítását, a fizikális vizsgálat során különös figyelmet kell fordítani az alsó húgyútak és a külső genitáliák vizsgálatára, mely régiók kifejezetten érintettek GSM-ben. A csökkent ösztrogén szint miatt megjelenő tünetek súlyossága eltérő lehet, kezdve az egészen enyhe elváltozásoktól a súlyos panaszokig. Leginkább észrevehetőek a megrövidült vagina, az atrófiás hám, a kisajkak összetapadása, a húgycső külső nyílásánál kialakuló polypoid képlet, illetve a hüvelyszárazság. A leggyakoribb tünetek a hüvelyszárazság okozta szexuális panaszok (dyspareunia, csökkent libido, postcoitalis vérzés), mellyel orvoshoz fordulnak a betegek, de az urológiai tünetek, köztük a fájdalmas vizelet, az inkontinencia különböző fajtái, illetve a gyakori vizelet inger is gyakran felléphetnek. Atrófiás jelek lehetnek a hüvely égő érzése,

csökkent nedvesedés, a külső genitáliák zsugorodása, csökkent szöveti rugalmasság, sérülékenység, petechiák és leukoplakiás foltok megjelenése a mucosán, hüvelyi rugae-k elvesztése, rUTI és a húgycső prolapsusa.

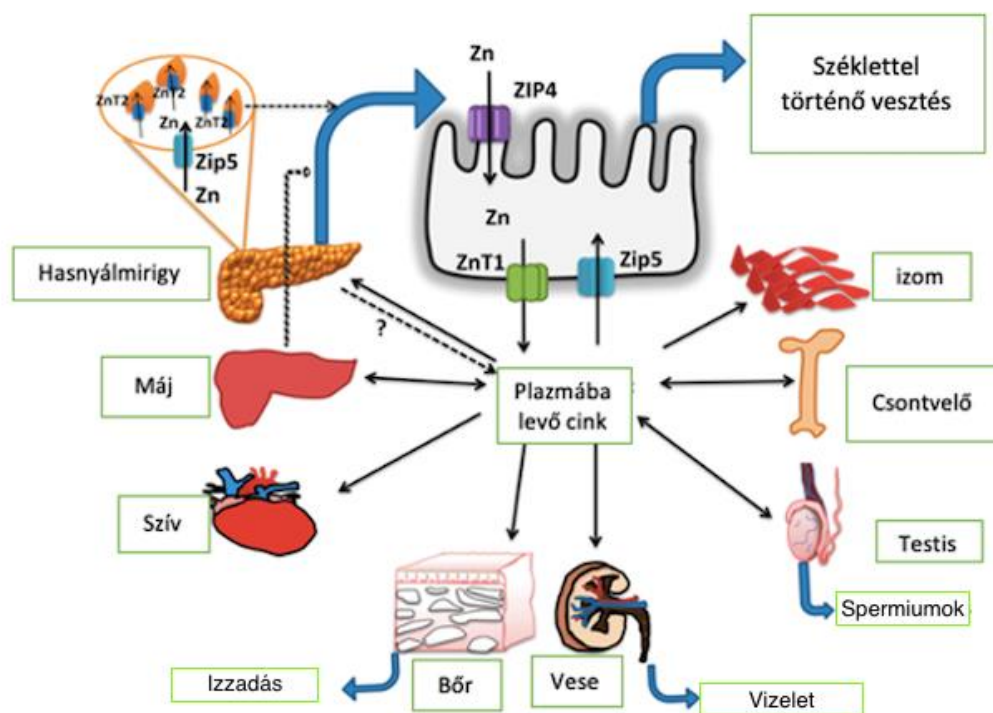
A tüneteket alapvetően két csoportba lehet osztani aszerint, hogy vulvovaginális vagy urológiai jellegű panaszok lépnek fel. Ez a két csoport együttesen, de külön-külön is okozhat szexuális együttlétet rontó tüneteket. Posztmenopauzában a GSM előfordulása 40-57%-ra tehető. A hüvelyszárazság legtöbbször az elsőként megjelenő tünet a GSM-ben, incidenciája eléri a 27-55 %-ot. A dyspareunia is közel hasonló, 40-77 százalékban fordul elő a nők között. Az urológiai tünetek előfordulása nagyobb diverzitást mutat, százalékos előfordulása 6-37% között mozog. Az irodalomban leírtak szerint a nők 15%-a hüvelyi folyást vagy égő-viszkető érzést említ (23-27).

3.1.4 A vulvovaginális atrófia és a cink

3.1.4.1 A cink élettani szerepe a hüvelyfalban és az extracelluláris mátrixban

Az emberi szervezetben a második legnagyobb mennyiségben előforduló nyomelem a cink, mely számos különböző funkcióval bír (3. ábra) (28). Nagyrészt vörösvértestekben és fehérvértestekben tárolódik, de megtalálható az izomban, a csontban, a bőrben és egyéb szervekben is (29). A szervezetben található cink 95 %-a fehérjékhez kötött a sejtekben és a sejtmembránban. A sejtplazmában 30-40 százaléka alfa-2-makroglobulinhoz és transferrinhez, további 60 százaléka albuminhoz és a maradék 2%-a pedig aminosavakhoz kötődik. Számos enzimreakcióban vesznek részt metalloenzimek formájában (30), illetve jelátviteli molekulaként egyes sejten belüli folyamatokat befolyásol. A cink haemostasis károsodása esetén súlyos hiánybetegségek léphetnek fel, sebgyógyulási zavarok, bőrproblémák, pszichés zavarok, szemészeti- és pajzsmirigy problémák jelenhetnek meg. A felnőtt szervezet 2-4 gramm cinket tárol (31). A cinkraktárak legnagyobb részben a vázizomban

(60%), a csontban (30%), 5%-a a bőrben és a májban, illetve 2-3%-a egyéb szövetekben található meg. A szervezet normál működéséhez a WHO (World Health Organization) napi ajánlott cink bevitele nők számára 6,5–7,1 mg (31). Felszívódását befolyásolja koncentrációja és az endogén tartalékok mennyisége. A proximális vékonybél bélbolyhaiban kezdődik meg a folyamat cink transzporter segítségével. Ezen túlmenően a cink anyagcseréje az endogén források abszorpciójától és szekréciójától függ. A cinkraktárak csökkenésével a hasnyálmirigyben és a bélben redukálódik a kiválasztás, viszont ha telítődnek, akkor csökkenni fog a felszívódás. A bélből az enterocytákon keresztül a cink a portális keringésbe jut, majd albuminhoz kötött állapotban a szisztémás keringésen át minden sejthez eljut.



3. ábra

A cink felszívódás sematikus ábrája

(forrás: Kondaiah P, Yaduvanshi PS, Sharp PA, Pullakhandam R. Iron and Zinc Homeostasis and Interactions: Does Enteric Zinc Excretion Cross-Talk with Intestinal Iron Absorption? *Nutrients*. 2019 Aug 13;11(8):1885. – magyarra fordított verzió)

Az extracelluláris mátrixot alkotó megfelelő mennyiségű kollagén és elasztin elengedhetetlen a hüvely és az azt körülvevő szövetek megfelelő funkciójának fenntartásához (8). Ha az ECM összetétele megváltozik, akkor számos hüvelyt, medencefeneket és egyéb, az urogenitális traktust érintő kórkép alakulhat ki. Peri- és posztmenopauzális állapotban a csökkent ösztrogén koncentráció hatására emelkedik a terheléses és késztetéses inkontinencia gyakorisága, valamint a hüvelyszárazság, a kismedencei szervek prolapsusa, különböző szexuális diszfunkciók szintén növekvő incidenciájúak (17).

A kollagén az extracelluláris mátrix egyik legfőbb alkotója, melynek szintéziséhez olyan fehérjék és enzimek szükségesek, melyeknek a cink elengedhetetlen kofaktora. Fehérjék közül a mátrix metalloproteinázokat (MMP) szükséges kiemelni, melyek lényeges szerepet játszanak a kötőszövetek homeosztázisában és bioszintézisében, továbbá a regenerációban. Ami az enzimeket illeti, a C-proteináz prokollagén szerepe nélkülözhetetlen (32).

A cink kulcsszerepe irodalmi adatok alapján is alátámasztott. Cinkhiányos táplálékon nevelt egerek hüvelyfalának vizsgálata során kimutatták, hogy idővel a hám atrofizálódik, de a cink bevitel növelésével megindult az ECM regenerációja (33, 34).

A cinkpótlás egyrésztől történhet orálisan vagy az újabb kutatások szerint vaginálisan is. A cink intracelluláris transzportja nem ismert kellő mértékben, azonban az ionofór vegyületek, pl. a kvercetin vagy a megfelelő mennyiségben jelen lévő réz javíthatják a cink sejtbe való bejutását.

Takács és mtsai. leírták, hogy a petefészkek eltávolításon átesett patkányok vaginális úton történő cink pótlása során, a hüvely extracelluláris mátrixa regenerálódott és közel hasonlóvá vált a fiatal egyedekéhez (35). A cink szupplementáció növelte az egyes hüvelyrétegek vastagságát azáltal, hogy a kollagén és elasztin szintézis növekedésével mennyiségi és minőségi változás történt az ECM tekintetében is (36). Egy nemrégiben megjelent közlemény szerint cink

tartalmú hüvelygél alkalmazása esetén javulnak a posztmenopauzában lévő nők vulvovaginális panaszai (37). A cink hüvelyből való felszívódását, Fenyvesi és mtsai. vizsgálták és megállapították, hogy a cink nem toxikus a hüvelyhámra, onnan könnyen fel tud szívódni és nem csak a submucosába, hanem a mélyebb rétegekbe is képes eljutni (38). Takács és mtsai. bizonyították, hogy a cervicovaginális lavage (CVL – cervicovaginal lavage) alkalmazható a hüvelyi atrófia kimutatására, mely a GSM lefőbb tünete így ez egy lehetséges módszer lehet a diagnózis felállítására (39).

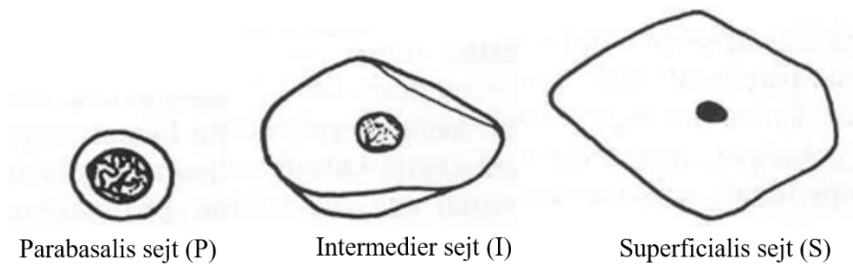
3.2. A menopausalis genitourinális szindróma kivizsgálása

3.2.1. Hüvelyfali citológia

A hüvely el nem szárusodó laphámját alkotó parabazális, intermedier és szuperficiális sejtek számának egymáshoz viszonyított aránya alapján meghatározható a hüvelyfali atrófia megléte vagy annak hiánya (40). GSM-ben a parabazális és intermedier sejtek száma magas, a szuperficiális sejtek száma viszont alacsony. Ennek oka a szisztémás ösztrogén hiány, melynek következtében a sejtek érése kevésbé megy végbe vagy a sejtek nem jutnak el a szuperficiális sejtszintre. Idült ösztrogén hiány esetén a kenetben csak parabazális és intermedier sejteket látunk.

Capewell és mtsai. a GSM hüvelyi citológiai képe és a szubjektív panaszok közötti kapcsolatot keresték. Megállapították, hogy a hüvelyszárazság és a hüvelyfali citológia erős összefüggést mutat, de egyéb tünetekkel korrelációt nem találtak (41).

Az atrófia mértékét a Meisels-féle vaginális maturációs indexel (VMI) lehet számszerűsíteni, mely módszer a hüvelyfal parabazális, intermedier és szuperficiális sejteinek súlyozott arányosságán alapszik (4. ábra).



4. ábra

A hüvelyi epithelium különböző érési fázisban lévő sejtjeinek sematikus képe. A sejtek arányában következtethetünk a hüvelyhám ösztrogén telítettségére

A kenetben található minden egyes előbb említett sejtípus számának meghatározását követően azok szorzatát kell venni 0, 0,5 és 1,0-gyel (40). A VMI-t a kapott értékek összege adja, ami egy 0-100-ig terjedő skálán értelmezhető. A határértéket 50-nél határozták meg, ez alatt hüvelyi atrófiáról, 50-64 között közepes ösztrogén hatásról, 65-100 között megfelelő ösztrogén hatásról beszélünk (42). A citológiai kenet minőségét befolyásolhatja a dohányzás, az obezitás (body mass index - BMI >30), az emelkedett diasztolés vérnyomás (>100 Hgmm), az ectocervicalis, endocervicalis vagy endometriális sejtek kontaminációja vagy a kenet vastagsága (43). Ezen felül szubjektív lehet a kenet kiértékelése is.

3.2.2. Hüvelyi pH

A hüvelyben a csökkenő ösztrogénszint következtében az intracelluláris glikogén szintje lecsökken, emiatt a hüvelyi pH is megváltozik. A csökkenő glikogén mennyisége miatt egyre kevesebb lesz a Lactobacillusok által előállított tejsav mennyisége a hüvelyben, ami az élettani 3,5-4,5-ös pH értéket lúgos irányba tolja el (44). Ennek megállapítására indikátor csíkot használhatunk. A tesztcsíkon látható 5 feletti pH érték esetén felmerülhet a hüvelyre gyakorolt csökkent ösztrogén hatás. A mintavételt a hüvely számos pontjáról elvégezhetjük, de bizonyítottan a hüvely oldalsó faláról vett minta pH értéke korrelál legjobban a citológiai és

szöveti változásokkal (45). A hüvely hámját befolyásoló ösztrogénhatás egyik mutatója a hüvelyi pH mérés, mely így képes lehet segíteni a hüvelyi atrófia diagnosztizálását. Emellett a hüvely alkalózia is kimutatható, amit különböző hüvelyfertőzések, dohányzás, egyes gyógyszerek és az ondó is előidézhethet.

3.2.3. Tüneteken alapuló kérdőívek

A GSM diagnózisának felállítása igen nehéz, mivel a betegek által elmondott tünetek sokszor szubjektívek, továbbá azok pontos megfogalmazása is nehézséget okozhat. Mégis a panaszok értékelése és pontos kategorizálása hozhatja meg a pontos diagnózist. A betegek sokszor szemérmesek, gátlásosak, nehezen nyílnak meg, ha nemiszervük eltéréseiről, alsó húgyúti panaszairól van szó. A vizsgálatot végző orvos számára az anamnézis felvétel és a fizikális vizsgálat mellett segítséget nyújthatnak a GSM tüneteire, kismencedei diszfunkciókra vonatkozó kérdőívek, melyek alkalmazása segíti a pontos diagnózis felállítását.

Huang és mtsai. olyan kérdőívet dolgoztak ki, aminek a használatával leegyszerűsödik a menopauza diagnosztizálása, akár már az alapellátásban dolgozók számára is. A DIVA (Day-to-Day Impact of Vaginal Aging) kérdőív segíti a posztmenopauzában fellépő hüvelyi tüneteknek a nők mindennapi élettevékenységére, érzelmi jólétére, szexuális funkcióira, valamint énképére és testképére gyakorolt hatásának felmérését. Ha fizikális vizsgálatral együtt alkalmazzák, ez a kérdőív hasznos lehet a hüvelyi tünetek hatásának értékelésében a posztmenopauzában lévő nők esetében (46). Számos kérdőív típus létezik (pl.: PFDI-20: Pelvic Floor Distress Inventory; PFIQ-7: Pelvic Floor Impact Questionnaire), melyek urológiai, gasztroenterológiai, hüvelyi és szexuális panaszokra kérdeznak rá és rendszerezik azokat.

3.2.4. Fizikális vizsgálat

A hüvelyhám állapotának felmérésevel lehetőség nyílik az atrófia mértékének szubjektív megítélésére. Az ösztrogénhiány által előforduló leggyakoribb tünetek a hüvelyszárazság, petechiák, szakadékony szövetek, a húgycső külső nyílásánál kialakuló polypoid képlet. A szubjektív tünetek objektivizálására, illetve az alkalmazott terápia hatásosságának követésére adnak lehetőséget a pontozási skálák. Greendale és mtsai. elsőként hoztak létre olyan hüvelyi fizikális vizsgálati skálát, mely négy elem megléte alapján határozza meg az atrófiát. Ezek a hüvelyfali petechiák, a hüvelyszövet törekenysége, a csökkent rugalmasság és az elsimult nyálkahártya redők. A kérdőívvel kiszűrt betegek esetén a mért pH magasnak, míg a maturációs index alacsonynak bizonyult, amely alátámasztja a módszer szenzitívitsát (47). A hüvelyi egészség index (vaginal health index – VHI) a leggyakrabban alkalmazott hüvelyi állapotot felmérő pontrendszer. A Bachmann és mtsai. által leírt módszer a vizsgált tulajdonságokat egy 1-5-ig terjedő pontrendszeren értékeli, az alapján, hogy az adott jellegzetesség élettani állapotra (5 pont) vagy atrófiára (1 pont) jellemzőbb. Az első vizsgálandó tulajdonság a hüvely nedvessége, amit a hüvelyváladékból és annak filmréteget képző tulajdonságából állapíthatunk meg. Másodikként manuális vizsgálat során nézzük a hüvelyfal nyújthatóságát, vagyis az elaszticitást. A hüvelyhám vastagságának, színének és mechanikai ellenálló képességének vizsgálatakor a nyálkahártya állapotát határozzuk meg. Minél kevesebb az értékelésből kapott pontszám, annál nagyobb mértékű az atrófia (48, 49). Leiblum és mtsai. bevezették a hüvelyi atrófia indexet, ami egy szintén szubjektív módszer a hüvelyi atrófia megállapítására. Értékelni kell a hüvelybemenet megjelenését, a hüvely hosszát, a vulva bőrének rugalmasságát és turgorát, a szeméremszőrzetet, a kis-és nagyajkak és a nyálkahártya állapotát. A módszer az előzőhöz hasonlóan az alacsony pontszám által mutatja meg a hüvelyi atrófia mértékét (47).

3.2.5 Vizuális analóg skála (VAS)

A vizuális analóg skála az orvostudomány bármely szakterületén alkalmazható a panasz nagyságának mérésére. Az objektív vizsgálmódszerek mellett, a kezelőorvos számára kifejezetten fontos tudni, hogy maga a beteg hogyan értékeli tünete súlyosságát. Ennek megítélésére használatos a szubjektív pontrendszeren alapuló vizuális analóg skála (VAS), mely egy 0-tól 10 pontig terjedő skála a tünetek súlyossága alapján. 0 pont esetén a betegnek nincs panasa. 1-3 pontig gyenge, 4-6 pontig közepes és 7-10 pontig súlyos panaszról beszélünk. Az értékelés során fontos, hogy egyszerre csak egy, konkrét tünetre irányuljon a kérdésfeltevés. Nőgyógyászati vizsgálat esetén a páciens maga értékelheti a következő tüneteket VAS skála szerint: égő érzés, dysuria, hüvelyi fájdalom, viszketés, dyspareunia, hüvelyszárazság. Minél kisebb a beteg által adott pontszám, annál enyhébbek a tünetek (50).

3.2.6. Hüvelyfali ultrahang elasztográfia

3.2.6.1. Az ultrahang elasztográfia története

Évszázadokon át az inspekció, a palpáció és az auscultáció útján történő diagnózis felállítása volt a legelterjedtebb és legsikeresebb orvosi diagnosztikai technika (51). Tapintással a lágy szövetekben megkülönböztethetjük a strukturális és a mechanikai eltéréseket, amelyek összefüggésben állnak a különböző betegségekkel. A kézzel történő tapintás egyik legnagyobb akadálya, hogy hiányzik a számszerűsíthetőség, az objektívizálhatóság és a reprodukálhatóság a különböző vizsgálók között, valamint, hogy a mélyebb rétegek megítélése limitált. A múlt század végére, egy új technológia jelent meg, amit elasztográfiának vagy elasztikus képalkotásnak nevezünk, mellyel megmérhetjük és vizualizálhatjuk a lágy szövetek viszkoelasztikus tulajdonságait (52). A módszer lényege, hogy az egészséges szövetekhez képest a kóros szövetek elasztikus tulajdonságai eltérőek. Az 1990-es években Ophir és mtsai.

közöltek elsőként az ultrahang alapú elasztográfiáról, mely egy olyan képalkotási modalitás, ami szöveti keménységet képes megjeleníteni és számszerűsíteni lágyszövetekben, így meghatározva az elaszticitás mértékét (53).

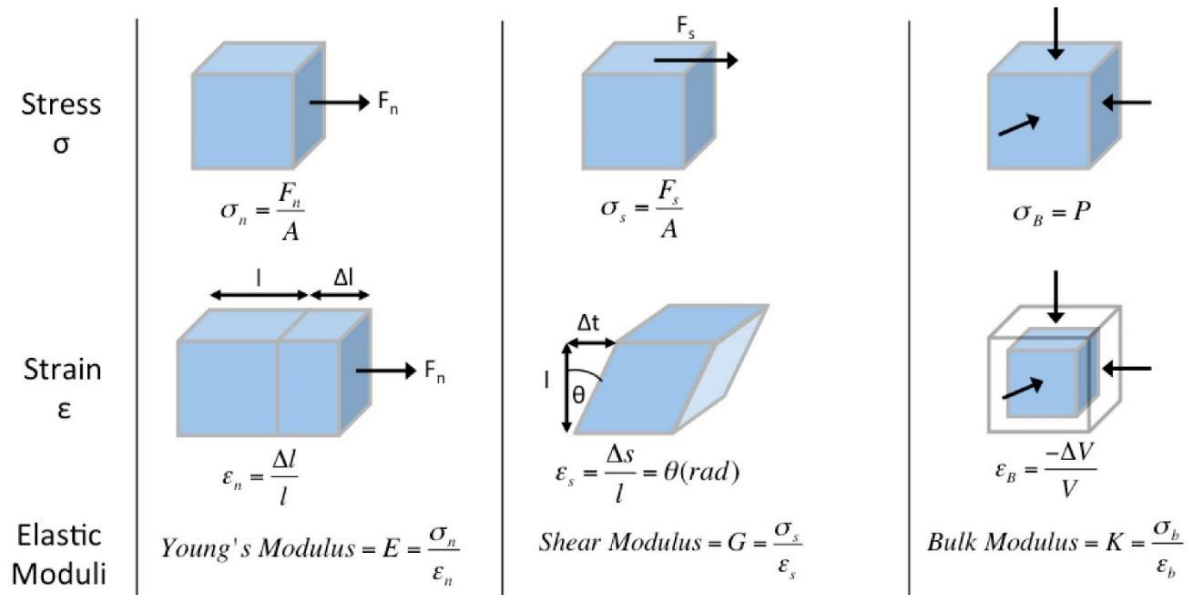
3.2.6.2. Az ultrahang elasztográfia fizikai alapjai

Azt a képalkotási eljárást nevezzük elasztográfiának, ami az anyag elasztikus tulajdonságait térképezi fel és jeleníti meg; szonoelasztográfiának pedig azt a módszert nevezzük, ami a képet ultrahang segítségével hozza létre. Az elasztográfia a szövetek rugalmasságát vizsgálja, ami a szövetek azon képességét jelenti, hogy egy rájuk kifejtett erő hatására, átmenetileg képesek alakjukat megváltoztatni, de a rájuk gyakorolt erőhatás megszűntével eredeti alakjukat ismét visszanyerik. A módszer fizikai alapját a Hooke-törvény adja, mely kimondja, hogy egy lineárisan rugalmas testre ható mechanikai feszültség arányos a fajlagos nyúlással, illetve függ a test elasztikus mutatójától. A feszültség a felületegységre megoszló deformáló erő. Háromféle elasztikus mutató létezik, melyek lehetnek a Young-, a kompressziós- és a nyírási modulus (5. ábra).

A Young-modulus az anyag rugalmasságáról nyújt információt. Leírja, hogy az anyag hogyan deformálódik, ha azt merőleges erőhatás éri. Ez az anyag meghosszabbodását és lerövidülését eredményezheti. Értéke egyenesen arányos a feszültséggel és fordítottan arányos az elmozdulással.

A szövetre ható torziós erő esetén nyírási rugalmassági moduluszt kell használni, mely a nyírófeszültség és a nyírási alakváltozás aránya. Olyan merevségi modulus, mely megmutatja, hogy az anyag hogyan deformálódik, ha párhuzamos erőhatás hat rá. Az erő hatására az egyik felület a másikhoz képest eltolódik.

Kompressziós modulusnak nevezzük a testre ható nyomás és relatív térfogatváltozás hányadosát. A testre ható mindenirányú erőhatására a test térfogatváltozást szenved. Minél nagyobb az elasztikus modulus, az anyag annál jobban ellenáll a deformációnak, így megbecsülhető a szöveti keménység (54).



5. ábra

Deformációs modellek: az ultrahang elasztográfia fizikai alapjai.

*Egy rugalmas test statikus deformációja a mechanikai feszültséggel (σ ; a felületegységre jutó megoszló erő; felső sor), a fajlagos nyúlással (ϵ ; az anyagban egymástól egységnyi távolságra lévő pontok távolságának változása; középső sor); és a rugalmassági modulusal (G ; a mechanikai feszültség és a fajlagos nyúlás hányadosa; alsó sor) jellemezhető. Az ultrahang elasztográfiában a fentieket normális erőre (merőleges a felületre, első oszlop), nyíróerőre (a felülettel párhuzamos, második oszlop) és kompressziós erőre (minden irányból egyenlően ható, harmadik oszlop) alkalmazzuk. (forrás: Sigrist RMS, Liau J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. *Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. Theranostics. 2017 Mar 7;7(5):1303-1329.*)*

A szövetek elasztikus tulajdonságának meghatározására az ultrahangvizsgálat egy alkalmas vizsgáló eljárásnak bizonyult. A vizsgálandó szövetben a hanghullám terjedési sebessége függ annak elasztikus tulajdonságától és sűrűségétől. A hangsebesség az anyag merevségével nő, sűrűségével csökken. Az ultrahang készülék transzducere által keltett hullámokat irányuknak megfelelően két kategóriába oszthatjuk. A longitudinális hullámok részecskemozgása párhuzamos a hullám terjedési irányával és függ a kompressziós modulustól. Lágyszövetekben az ultrahang hullám szabványosított terjedési sebessége 1540 m/s. Ezen szabványosított hullámformájú adóval szerelik a legtöbb kereskedelmi forgalomban kapható B-mód ultrahangot, de a relatívan kis különbség a hullám terjedési sebességében és ennél fogva a kompressziós modulusban a különböző lágyszövetekben mérve, nem teszi alkalmassá a módszert elasztográfiás vizsgálatokra. A másik hullámforma a nyíróhullám, melynél a részecskemozgás merőleges a hullám terjedési irányára és a nyírási modulussal határozzuk meg. A hullámok 1-10 m/s-al terjednek lágyszövetekben. Ez a lassabb terjedési sebesség nagy különbséget hoz létre a nyírási modulusban, ezért a módszer lehetőséget ad az elasztográfiás mérésekre.

Napjainkban orvosi felhasználás céljából az ultrahang-elasztográfia (UHE) technológiával felszerelt ultrahang gépek kétféle elasztográfiás módszert használnak: strain elasztográfiát (SE) és shear-wave elasztográfiát (SWE). A deformációs, vagyis strain elasztográfia alapja, hogy a szövetekre ható azonos erő hatására eltérő deformáció jön létre, amiből következtethetünk a szövetek elasztikus tulajdonságára. Keményebb szövetekről beszélhetünk kis deformáció esetén, ilyenkor a Young-modulus nagyobb. Puhább szöveteknél a deformáció nagy és a Young-modulus kisebb. Deformációs elasztográfiát használva B-mód ultrahang képre vetítve kapjuk meg azt a színekódolt képet, melyet elasztogramnak nevezünk. A mérés során meghatározható a deformációs hányados, mely a referencia szövet és a vizsgálni

kívánt szöveti rész (ROI-region of interest) deformációjának aránya. Ha ez nagyobb, mint 1, akkor a vizsgálandó terület kevésbé összenyomható, mint a referencia szövet, tehát keményebb.

A deformációs elasztográfia további alcsoportokra bontható a szövetekre gyakorolt erőhatás módja szerint:

1. a vizsgáló manuálisan fejt ki nyomást a vizsgálandó szövetre az ultrahang transzducerrel (53). A manuális kompressziót jól tudjuk alkalmazni felszínesen található szervek vagy szövetek esetében, mint az emlők vagy a pajzsmirigy, de már a mélyebben található szervek vizsgálata nehézséget jelenthet (pl.: máj).

2. a módszer lényege, hogy a transzducert stabilan tartjuk a vizsgálandó terület felett és az erőhatás belső fiziológiás mozgás során jön lét (légzés, szív működés). Így lehetőség nyílik mélyebben elhelyezkedő szervek vizsgálatára (55).

3. Akusztikus lökeshullámon alapuló képalkotás (ARFI, Acoustic Radiation Force Impulse): ez a módszer egy alternatív megközelítése a deformáció mérésének. Ezzel a módszerrel rövid ideig (0,1-0,5 ms) hozunk létre egy pontban fókuszált nagy energiájú akusztikus lökeshullámot, melyet merőlegesen irányítva a vizsgálandó felszínre elmozdulást hoz létre (10-20 μm) (56).

A nyírási elasztográfia abban különbözik a deformációs elasztográfiától, hogy a szövet elasztikus tulajdonságait a bennük terjedő nyírás hullám sebességéből kapjuk meg. Mivel a kompressziós modulusnál a nyírási modulus sokkal kisebb, ezért az ultrahang terjedési sebessége sokkal nagyobb, mint a nyíró hullám terjedési sebessége, így ultrahangos képalkotási módszerrel jól megfigyelhető a hullám terjedése.

A nyírási elasztográfiának 3 fő csoportja van:

1. 1D Tranziens elasztográfia: elsőként a máj vizsgálatánál használt módszer (57), ami a dinamikus szonoelasztográfias módszerek közé tartozik, mivel rövid, vibrációs gerjesztést követően mérjük a tranziens nyírás hullám sebességét. A különlegessége, hogy egyetlen eszköz tartalmazza az ultrahang transzducert és a mechanikai vibrációs fejet is, viszont nem mutat B-mód ultrahang képet. A vizsgálat során 1x4 cm-es hengert tudunk vizsgálni. A vizsgált szövet rugalmasságát kPa-ban kapjuk meg.

2. Point shear wave elasztográfia (pSWE): egy olyan szöveti rugalmasságot meghatározó módszer, mely nyíró hullám által keltett akusztikus sugárzási energia alapján, kvantitatív módon méri a szöveti keménységet és egy adott homogén területen belül reprezentálja a mért szöveti keménységek átlagát (56).

3. 2D SWE: napjainkban ez a legújabb módszer, ami akusztikus sugárzási energiát használ. Az AFRI és a pSWE-vel ellentétben, melyek csak egy fókuszú ultrahang hullámot hoznak létre, a 2D SWE több lökéshullámot hoz létre egy egyenes mentén különböző mélységekben. Egy úgynevezett Mach-kúp jön létre, amit a nyírás hullámok interferenciája hoz létre. A vizsgálat során a hagyományom B-mód ultrahang képet is követhetjük, emellett a vizsgált ROI elasztogramja jelenik meg, de a deformációs elasztográfiával ellentétben, a kék szín a lágyabb, a piros szín a rugalmatlanabb szöveteket mutatja. (58)

3.2.6.3. Az ultrahang elasztográfia szerepe a szülészeti-nőgyógyászatban

A nőgyógyászatban 2019-ben került sor elsőként UHE módszerrel az uterus leírására. A vizsgálatot Manchanda és mtsai. végezték, mely során 56 nőt vizsgáltak SWE módszerrel és határozták meg a cervix, az endometrium és a myometrium elasztikus tulajdonságainak normál értékeit (59).

Thomas és mtsai. vizsgálták elsőként elasztográfiás módszerrel a cervixet pre- és posztmenopauzában lévő nőknél, illetve az egészséges állapotot hasonlították össze a cervix strukturális lézióival. Megállapították, hogy a cervix rugalmassági tényezője nem függ az életkortól, illetve azt, hogy a módszer nem alkalmas a cervicalis intraepithelias neoplasia (CIN) felismerésére (60). A cervix vizsgálatának nehézségét okozhatja az inhomogén szöveti összetétel és a relatívan nagyobb szöveti keménység, mely akadályozhatja a nyíróhullámok mélyebb rétegekbe történő behatolását (61). Továbbá a cervix mellső és hátsó ajkának eltérő a szöveti rugalmassága, így a különböző konzisztencia miatt a transzducerre ható nyomás sem egységesíthető. A vizsgálat eredményének minőségét javíthatjuk O'Hara és mtsai. szerint, ha horizontális síkban vizsgáljuk a cervix mellső ajkát, arra kisebb erőt kifejtve az artefaktumok csökkentése céljából. Az UHE módszer képes lehet a malignus és benignus cervix léziók elkülönítésére, de Lu és mtsai. által közölt cikkben az UHE ilyen célú mindennapi alkalmazását nem ajánlják a szubjektív értékelése és különböző képletek differenciálásának nehézsége miatt (62). Az uterus jóindulatú elváltozásai közül a leiomyoma és az adenomyosis ultrahang elasztográfiás leírását elsőként 2014-ben Stoelinga és mtsai. közölték (63). A vizsgálatban részt vevő betegekről MRI vizsgálat is készült, mely egyezést mutatott az UHE (deformációs) vizsgálat eredményeivel. Az elváltozások elkülönítésének sikerességében valószínűleg a megválasztott elasztográfiás módszer is szerepet játszik, mivel egy nemrégiben megjelent közleményben SWE-át használtak az uterus vizsgálatára, mely során a két jóindulatú megbetegedést egymástól nem, de az uterustól jól el lehetett különíteni (64).

A petefészek vizsgálatában is egyre nagyobb szerepet kap az ultrahang elasztográfia. Közlemény született a jó- és rosszindulatú ovarium léziók megkülönböztetéséről UHE-val (65). Xie és mtsai. az alacsony és a magas grádusú serosus petefészek tumorok elkülönítését vizsgálták. Megállapították, hogy a magas grádusú tumorok elaszticitása nagyobb az alacsony grádusúéknál (66). A magas grádusú ovarium tumorok neoadjuváns kemoterápiára adott

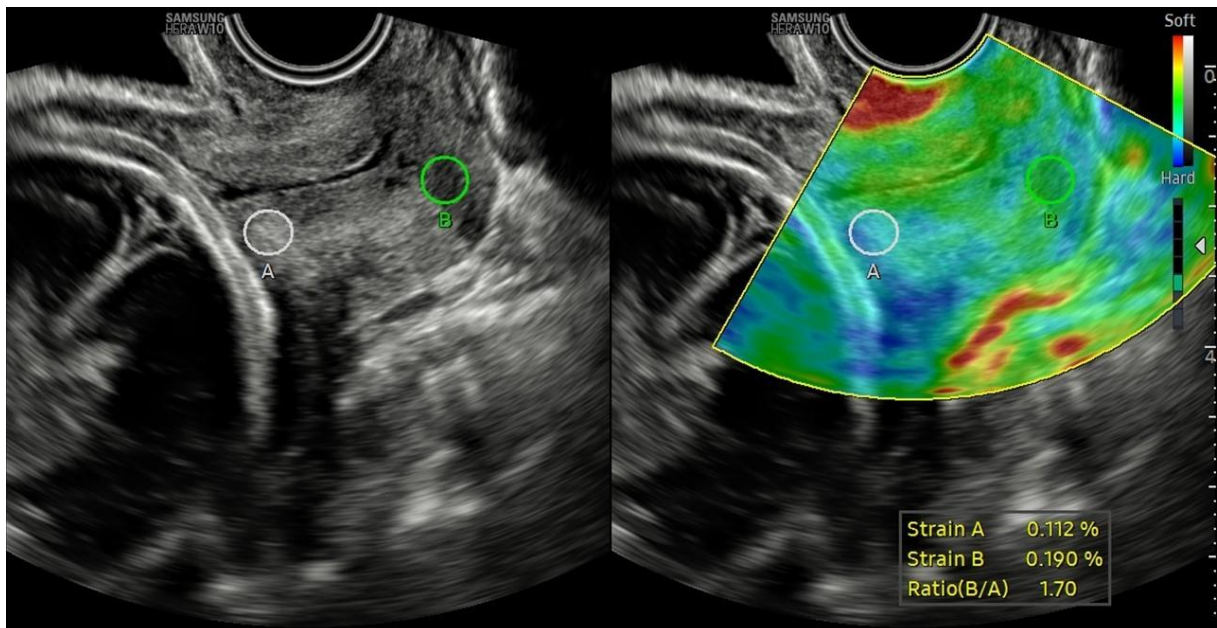
válaszának utánkövetésében az UHE szenzitívebb vizsgálati módszernek bizonyult, mint a CT vagy az MR (67).

Az endometriosis diagnózisának felállításában is jó eredményeket értek el elasztográfiával. Batur és mtsai. cikkükben leírták, hogy SWE alkalmazásával jól elkülöníthető az endometriosis és a bevérzett petefészek cysta (68). Xie és mtsai. pedig a medencefenék izmait érintő mélyen infiltráló endometriosiszt mutatták ki sikeresen a módszer felhasználásával (69). DIE (deep infiltrating endometriosis) esetén a Douglas üreget is érintő hegképződés miatt csökken a szövetek elaszticitása, így UHE-val jól vizsgálható (70). Továbbá a nem szokványos lokalizációjú (hasfal, császármetszés hege) endometriotikus plakkok is kimutathatóvá válhatnak (71, 72). Hazai vonatkozású kutatást Szabó és mtsai. végeztek, mely során sikeresen igazolták az elasztográfia diagnosztikus fontosságát a hátsó kompartmentet is érintő mélyen infiltráló endometriosis tekintetében (73).

Az ultrahang elasztográfia a medencefenék biomechanikájának tanulmányozásában is fontos szerepet tölthet be. Kreutzkamp és mtsai. elsőként írták le a paraurethrális szövetek elaszticitása és a húgycső mobilitása közötti kapcsolatot ultrahang elasztográfiával vizsgálva azt. Megállapították, hogy azoknál a nőknél, akiknél fokozottabb volt a húgycső mobilitása, az urethrális szövetek elaszticitása eltér azoktól, akiknek kisebb volt a húgycső mobilitás mértéke. Ugyanakkor nem találtak kapcsolatot a paraurethrális szövetek elaszticitása és az inkontinencia között (74).

A hüvelyi szülést követően is hasznos vizsgáló módszer lehet az elasztográfia, mivel nem csak a sérüléseket, de a különböző funkcióvesztéssel járó állapotokat is fel lehet térképezni (75). A musculus levator ani-t több kutató is vizsgálta elasztográfiával, mivel annak sérülése, csökkent elaszticitása hajlamosít kismedencei süllyedéses kórképek kialakulására (76, 77).

A szonoelasztográfia szülészetben történő mindennapi alkalmazása ugyan még várat magára, ugyanakkor számos tanulmány vetíti előre a módszer létjogosultságát. Legfőbb vizsgálati területek a cervix és a placenta. Du és mtsai. terhesség során vizsgálták a cervix keménységét (78) és megállapították, hogy patológiamentes terhességben a második és a harmadik trimeszterben, a belső méhszáj magasságában végzett UHE a cervixhossz mérésnél nagyobb eséllyel jelezheti elő a koraszülést. A különböző közlemények egyetértenek abban, hogy az UHE módszer és a cervixhossz mérés együttes alkalmazása az eddig megjelent adatok alapján nagyobb szenzitivitással szűrné ki a kontrakciókkal induló koraszüléseket (79, 80). Az UHE-át a szülésindukció sikerességének előrejelzésére is használták biztató eredményekkel. Londero és mtsai. egy összefoglaló közleményben 323 esetről számoltak be és megállapították, hogy a jelenleg általánosságban végzett Bishop-pontszámnál a cervixhossz mérés és az UHE kombinációja megbízhatóbb módszer (81).



6. ábra

A cervix ultrahang képe strain elasztográfia üzemmódban 26. gesztációs hétben lévő gravida esetében.

Az endocervix területén elhelyezett „A” region of interest (ROI) keményebb, míg az ectocervix területén elhelyezett „B” ROI puhább szövetet igazol (saját anyagunkból - Kozma B, Pákozdy K, Lampé R, Berényi E, Takács P. Ultrahang-elasztográfia alkalmazásának lehetőségei a szülészet-nőgyógyászatban. Orv Hetil. 2021 May 2;162(18):690-695.).

A placenta elasztográfias mérését több kutatócsoport is vizsgálta különböző kórállapotokban a második vagy harmadik trimeszterben: SWE és ARFI módszerrel szignifikáns különbség mutatkozott a normál és preeclampsiaival szövődött terhességekben (82, 83). Vizsgálataik alapján megállapítható, hogy preeclamp

sia állapotában csökken a lepény elaszticitása, ezáltal a diagnózis korábban felállítható. Yuksel és mtsai. olyan terheseket vizsgáltak SWE-vel, akiknél gestatio diabetes mellitus

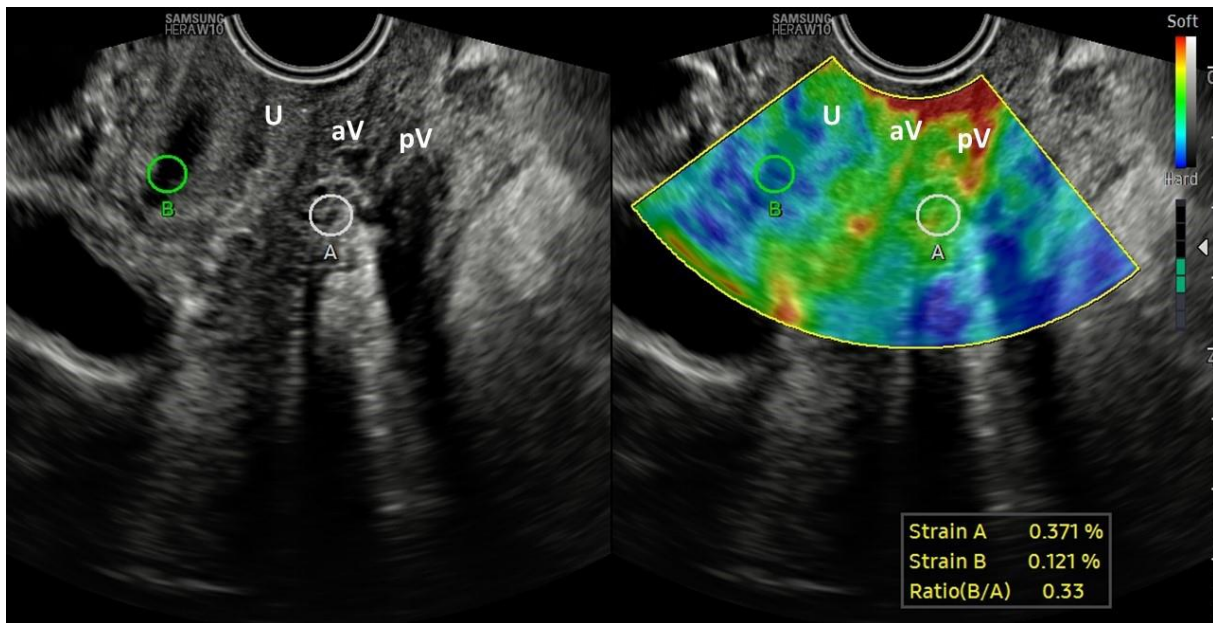
(GDM) alakult ki. Eredményeik alapján valószínűsíthető, hogy a placenta elaszticitása különböző az egészséges és a GDM-al szövődött terhességeknél (84).

Összefoglalva elmondható, hogy az ultrahang elasztográfia a közeljövőben a szülészet-nőgyógyászat különböző kórképeinek egy új és a mindennapi klinikumban használt vizsgálómódszere lehet, ami megkönnyíti a differenciáldiagnózist és a különböző kórállapotok prognózisának meghatározását.

3.2.6.4. Az ultrahang elasztográfia végzésének gyakorlata

2003-ban került forgalomba az első elasztográfias móddal is felszerelt ultrahang készülék (85). A vizsgálat előnyei közé tartozik, hogy a módszer non-invazív, B-mód ultrahanggal egyszerre elvégezhető és valós idejű (7. ábra).

A vizsgálat első lépése a vizsgálandó terület felkeresése hagyományos B-mód ultrahanggal, majd a készülék elasztográfia módját aktiválva jelenik meg a szinkódolt kép egy változtatható méretű és helyzetű ablakban. Havre és mtsai. ajánlása szerint érdemes az elasztográfias ablakot a kép 20-50 %-ra beállítani a megfelelő képfeldolgozás céljából, továbbá érdemes osztott képernyőt beállítani, ahol az egyik kép a B-mód ultrahang képet, a másik pedig az arra vetített real-time elasztográfias ablakot mutatja (86). Strain elasztográfia használata esetén a vizsgálandó ROI felé helyezük a transzducert és akkora nyomást fejtünk ki rá, hogy a nyomásjelző skála a zöld tartományba kerüljön. Ha a nyomásjelző skálán piros, sárga vagy kék szín jelenik meg, akkor a nyomásérősséget addig kell módosítani, amíg az újra a zöld tartományba nem kerül vissza. SWE esetén nem kell kompressziót kifejteni a vizsgálatához.



7. ábra

A hüvelyfal ultrahang képe strain elasztográfia üzemmódban

A húgycsőben lévő vizelet folyadékként nem összenyomható, így az itt elhelyezett „B” region of interest (ROI) alacsony az elaszticitású (kék), a hüvelyfal területén elhelyezett „A” ROI közepes elaszticitást igazol (zöld). U: húgycső, aV: mellső hüvelyfal, pV: hátsó hüvelyfal (saját anyagunkból - Kozma B, Pákozdy K, Lampé R, Berényi E, Takács P. Ultrahang-elasztográfia alkalmazásának lehetőségei a szüléset-nőgyógyászatban. Orv Hetil. 2021 May 2;162(18):690-695.).

3.3. A menopausalis genitourinalis szindróma kezelése

A tünetek súlyossága alapján egyénre szabottan kell terápiát választani. Lokálisan alkalmazott hidratálókat és életmódváltoztatást lehet javasolni enyhe, hormonpótlást pedig súlyosabb tünetek esetén (87).

3.3.1. Életmódváltoztatás

Több más kórképhez hasonlóan, a GSM kezelésében is elsővonalbeli terápiaként szerepel az életmódváltoztatás. Részletes anamnézis felvétel esetén már láthatóvá válnak a beteg életében, szokásaiban szerepet játszó azon rizikótényezők, melyek elhagyásával enyhe esetben a tünetek is megszűnhetnek. Javasolt a dohányzás elhagyása, fizikailag aktív életvitel, alkoholfogyasztás kerülése, illetve obes (BMI>30) beteget esetén a súlycsökkentés okozhat pozitív változást. Aktív nemi élet esetén fokozódik a kismencedei véráramlás, nő a hüvely nedvességtartalma, ezáltal a szövetek rugalmassága is fokozódik (88).

3.3.2. Hidratáló és síkosító készítmények

A GSM által okozott égő érzést, dyspareuniát hüvelyi hidratáló gélekkel sikeresen lehet kezelni abban az esetben, ha atrófia még nem alakult ki. Hatásuk rövid ideig tart, sokszor csak kiegészítő terápiaként javasolhatóak lokális hormonterápia mellett (89). A síkosítók összetételének bázisa lehet víz, szilikon vagy olaj. Ezeket tejsavval kiegészítve segíthetnek a hüvely normál flórájának fenntartásában (90). Takács és mtsai. elsőként közöltek egy cink tartalmú hüvelyhidratáló gél alkalmazásáról posztmenopauzában lévő nőknél. Megállapították, hogy cink tartalmú gél alkalmazása esetén javulnak a GSM tünetei (37).

3.3.3. Hormonpótlás (HRT, hormon replacement therapy)

Az atrófiás vaginitisre vonatkozó legtöbb klinikai tanulmány arra a következtetésre jutott, hogy az elsőként választandó kezelés a lokális vagy szisztémás hormonpótlás, mely magas hatékonyságú és gyorsan javítja a hüvelyi maturációs indexet, a hüvely mucosa vastagságát, a GSM szisztémás hatásait és csökkenti a hüvelyi pH-t (12, 91-93). A hormonterápiát csak a

beteggel való megbeszélést követően - értékelve az előnyöket és hátrányokat - lehet elkezdni. Mindig a legkisebb hatásos dózissal kell kezdeni a terápiát, mivel a hirtelen alkalmazott magas ösztrogén szint endometrium hyperplasiát, proliferációt és carcinomát is okozhat (89). A beteget mindig fel kell világosítani a lehetséges mellékhatások lehetőségéről. A localis ösztrogén terápia a leginkább választott kezelés, mivel hatása igen gyors. Bár a csonttrikulás kialakulását nem akadályozza meg, illetve a vazomotor tüneteket sem csökkenti, ugyanakkor Cardozo és mtsai. által végzett tanulmányban a nők 90%-a javulásról számolt be (94). A szisztémás hormonpótlás mellékhatásai ritkák, de előfordulhat emlőfeszülés, émelygés, hüvelyi pecsételő vérzés, hasi diszkomfort, testsúlygyarapodás és fejfájás. Ha ösztrogénpótlás mellett döntünk, a terápia megkezdése előtt fontos a részletes anamnézis felvétel. Ellenjavallatot képez a terhesség, a dohányzás, a hypertonia, a thromboembolia, a stroke, a hyperlipidaemia és koszorúér betegségek. Továbbá kontraindikációt képez az endometrium hyperplasia, endometrium carcinoma, emlő carcinoma vagy más ösztrogén dependens tumorok (89). Ahogyan a közelmúltban megjelent Menopauzális Medicina tankönyv fogalmaz: „Az MHT gyakorlatát ma már erős bizonyítékokon alapuló nemzetközi ajánlások határozzák meg, amelyek hangsúlyozzák az individuális kezelés fontosságát” (87).

Ha a GSM tüneteit hóhullámok is kísérik, illetve, ha a terápia céljai közé tartozik az oszteoporózis megelőzése is, általában orális ösztrogénpótlás javasolt. Azoknál a betegeknél, akiknél nem történt korábban méheltávolítás, a kezelést progeszteron származékkal kell kombinálni (95). Ellenkező esetben már 6 havi kezelés endometrium hyperplasiához vezethet, mely egyes esetekben az endometrium malignus transzformációjához vezethet (96). A lokális ösztrogénterápia önmagában alkalmazva képes a GSM tüneteit csökkenteni, az atrófiás elváltozásokat visszafordítani. A hüvelyben történő alkalmazás esetén a szisztémás keringésbe történő felszívódása elhanyagolható, szintje nem lesz magasabb, mint egészséges nők esetén posztmenopauzában, így a portális keringést elkerülve progeszteron kiegészítő terápia sem

szükséges alacsony ösztrogén pótlás esetén (97, 98) Az alacsony dózisban alkalmazott ösztrogén így nem képes a menopausa más tüneteit csökkenteni, azonban kedvezően hat a hüvelyi pH-ra, a hüvelyflórára, javítja a hüvelyi citológiát és megelőzhető vele az rUTI (12). Inkontinens tünetek esetén is érdemes megpróbálni a lokális ösztrogénpótlást, mert számos szerző egyetért abban, hogy javíthatja a késztetéses- és stressz inkontinenciát, illetve csökkentheti a gyakori vizelési ingert (99). Az alacsony dózisú ösztrogén készítmények különböző megjelenési formákban érhetőek el (hüvelygyűrű, tableta, krém). Egy, a témát feldolgozó Cochrane összefoglaló szerint mindhárom megfelelőnek bizonyul dyspareunia és hüvelyszárazság kezelésére (100). Hosszútávú ösztrogén kezelés esetén a hüvelygyűrű a választandó, de általánosságban a legkedveltebb forma a hüvelykrém. Megfelelően alkalmazott lokális ösztrogén kezelés esetén a betegek 80-90%-a számol be a tünetek javulásáról (7, 12, 19).

3.3.4. Szelektív ösztrogén receptor modulátorok (SERM)

2013-ban az FDA (Food and Drug Administration, USA) egy új gyógyszercsoportot, a szelektív ösztrogén receptor modulátorokat engedélyezte a GSM tüneti kezelésére. Ennek értelmében, ha egy betegnél az ösztrogén terápia nem használható, akkor például *ospemifen* terápia indítható. A hüvelyi atrófia és dyspareunia kezelésére egy biztonságos és hatékony gyógyszer, mely csökkenti a hüvelyi pH-t és javítja a hüvelyhám felépítését (101). Constantine és mtsai. olyan randomizált, placebo kontrollált, kettős vak tanulmányt közöltek, melyben 52 héten keresztül kezeltek 40-80 év közötti nőket *ospemifennel*. A vizsgálat megállapította, hogy a gyógyszer hatásos és biztonságos. A résztvevők között endometrium carcinoma egyáltalán nem, hyperplasia pedig csak nagyon kis százalékban (<1%) fordult elő (102). A beteg

anamnézisében korábban előforduló vénás thromboembolia esetén a SERM alkalmazása megfontolandó.

Egy másik típusú SERM, a *lasofoxifen*, mely mindkét típusú ösztrogén receptorhoz képes kötődni, fázis III vizsgálatok alapján nemcsak a hüvelyszárazságra és a hüvelyi pH-ra hat kedvezően, de emeli a csont ásványianyag tartalmát és csökkenti a kardiovaszkuláris rizikót (103, 104).

A SERM csoportba tartozó gyógyszerek és konjugált ösztrogének (CE) együttes alkalmazása egy új kezelési mód, mely enyhítheti a menopausa okozta tüneteket és megelőzheti a postmenopauzális csontvesztést. A CE és *bazedoxifem* kombinációjával szelektív ösztrogén receptor komplexet (TSEC) hoztak létre, mely klinikai vizsgálatok alapján biztonságosabbnak bizonyult, mint az ösztrogén-progeszteron hormon terápia (EPT) (105, 106).

3.3.5. Oxytocin

Az oxytocin tartalmú hüvelygélek használata egy svéd tanulmány szerint alkalmas lehet a hüvelyi atrófia kezelésére kifejezetten azoknak a nőknek a körében, akiknél szisztémás ösztrogén terápia nem alkalmazható. A vizsgálatban megállapították, hogy az oxytocinos hüvelygél hét hétes használata után javultak a betegek atrófiás tünetei, legfőképp a dyspareunia. A kezelés előtt és a kezelés végén is megmérték az endometrium vastagságát ultrahanggal, de hyperplasia nem alakult ki a kezelés következtében (107).

3.3.6. Szintetikus szteroid készítmények

A szintetikus szteroid készítmények közül a *tibolont* eredetileg az oszteoporózis kezelésére fejlesztették ki, de egyéb kedvező hatásait is megfigyelték posztmenopauzában lévő

nők kezelése során. A tibolon egy olyan gyógyszer, aminek összetett szövetspecifikus hatása van, ami az ösztrogén, progeszteron és tesztoszteron hatásainak kombinációja. Alkalmazása során csökken a hüvelyszárazság, a hőhullámok gyakorisága, a dyspareunia.

3.3.7. Intravaginális dehydroepiandrosteron (DHEA)

Labrie és mtsai. kutatása során 0,5%-os *dehydroepiandrosteront* alkalmaztak a GSM tüneteinek csökkentésére. 12 hetes használatot követően csökkent a hüvelyi pH, javult a hüvelyi maturációs index, csökkent a dyspareunia (108).

3.3.8. Hüvelyi lézerkezelés

Napjainkban egyre nagyobb számban jelennek meg közlemények, melyek a lézer terápia alkalmazásával foglalkoznak GSM által okozott tünetek és inkontinencia esetén (109). A lézer indukált emissziót használó olyan fényforrás, mely fénysugarat hoz létre. Neve az angol mozaikszóból (LASER – Light Amplification by the Stimulated Emission of Radiatin) ered.

Az indukált emisszióról, mely a lézer alapjául szolgál, az 1900-as évek elején Albert Einstein publikált. Elméletében leírta, hogy ha az atomokkal energiát közlünk, akkor a nyugalmi energia szintről egy gerjesztett, magasabb energia állapotba kerülnek. Ha egy megegyező hullámhosszú, kívülről érkező foton az atom gerjesztettségét megszünteti és az az alapállapotba visszatér, miközben maga is fotont emittál, ezt indukált emisszióknak nevezzük (110). A lézerforrások elméleti alapjait 1957-ben Charles Townes és Arthur Scawlow, két amerikai kutató dolgozta ki. Az első működő lézerforrást 1960-ban Theodore Maiman hozta létre (111). A lézerek használata gyorsan elterjedté vált, különösen a már bőr vágására is képes CO₂-lézer, amit a sebészeti szakmák szívesen alkalmaznak (112).

A lézer technológia az indukált emisszió jelenségén alapul. Az elektronok az atom körül különböző energiaszinteken helyezkednek el, de alapállapotban a termikus egyensúly miatt mindig a legkisebb energiaszintre törekednek. Ha megfelelő frekvenciájú foton érkezik a gerjesztett atomhoz, akkor létrejön az indukált emisszió, mely során a beeső fotonnal koherens foton jön létre, mely lehetővé teszi az optikai erősítést és a lézerrendszer előállítását. Amennyiben a gerjesztett atomok száma nagyobb, mint az alapállapotúaké, azt populációinverzióknak nevezzük, mely a lézerműködés feltétele (113).

Egy egyszerű lézer három részből épül fel, ezek: lézeraktív közeg, optikai rezonátor, pumpáló rendszer. A lézeraktív közegnek olyan gáznak, folyadéknak vagy szilárd anyagnak kell lennie, mely energiarendszerében létrehozható a populációinverzió. Az optikai rezonátor két tükör között tartalmazza a lézeraktív közeget. Az egyik tükör záró, míg a másik nyitó tükör, melyen kilép a lézerfény. A lézeraktív anyag aktiválása hatására fotonok emittálódnak. Azok, amelyek a tükrök tengelyére nem merőlegesek, elhagyják a rendszert. A tengely irányában spontán kisugárzott fotonok a többi gerjesztett atom indukált emissziója révén további fotonokat keltenek, a tengelyirányú sugárzás erősödik. Energiapumpálás révén egyre több koherens foton keletkezik a rezonátorüregben, melyek a nyitó tükrön részben kilépve hozzák létre a lézersugarat, ami monokromatikus, párhuzamos és koherens sugárzás (114).

3.3.8.1 A lézersugár hatása a szövetekre

A lézersugár szövetekre gyakorolt hatását annak teljesítménye, hullámhossza, az alkalmazás ideje és módja határozza meg. A szöveteket jellemezhetjük azok fényelnyelési és szórási tulajdonságaik alapján. A szövet által elnyelt fotonok hozzák létre a szövetekre gyakorolt hatást. A különböző szövetekre, különböző hullámhosszú lézersugár tud hatást kifejteni. Megfelelő hullámhosszúságú fény használatával érvényesül a szelektív

foto-termolízis, így hőkárosodás nem alakul ki a szövetben, elkerülhető a hőenergia kiterjedése (115).

A lézerek gyógyító célú használata ma már bizonyítottan hatásos és biztonságos a betegek számára. Képesek a szövetek mélyebb rétegeiben károsodás nélkül, regenerációt létrehozni. Ezidáig a lézereket legfőképp a bőrgyógyászatban és a plasztikai sebészetben használták, de az FDA nőgyógyászati célú engedélyeztetését követően napjainkban a mindennapos használata is kezd elterjedni. A kedvező hatást a mikroablatív CO₂-lézer a hüvelyre gyakorolt szöveti remodelling által éri el. A hüvelyi szövetek víztartalma nyeli el a CO₂-lézer energiáját, termolítikus hatást gyakorolva rá. Az ablatív és a termikus hatás együttesen eredményezi a kötőszöveti elemek remodellingjét (116). Laboratóriumi vizsgálatokkal igazolt, hogy a CO₂-lézer-kezelés fokozza az extracelluláris mátrix bizonyos citokinjeinek termelődését. Ezek közül nő a transzformáló növekedési faktor- β (TGF- β , transforming growth factor beta), az epidermális növekedési faktor (EGF, epidermal growth factor), a vérlemezke-eredetű növekedési faktor (PDGF, platelet-derived growth factor) és a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF, vascular endothelial growth factor) mennyisége az ECM-ben. Ezen citokinek hatására javul az epitélium újdonszövődése, növekszik a fibroblasztok száma, illetve serkentik az érújdonszövődést (117). A lézerkezelés hatásáról olyan cikkek is születtek, amik bizonyítják, hogy emelkedik azoknak az mRNS-nek a jelenléte, melyek az ECM remodellingjéért felelős mátrix metalloproteinázokat (MMP), tumor nekrozis faktor- α -át és interleukin-1 β -át kódolják (118). A lézersugár továbbá aktiválja a HSP-47-et (heat shock protein - hőshock protein), mely a kollagén termelődésében szerepet játszó fehérje.

Tehát a lézerkezelés hatására megnő az ECM-et alkotó glikoproteinek, kollagén és elasztin mennyisége, így nő a molekulák vízmegkötő képessége. A kötőszövet hidratáltsága mellett javul a vérellátása, illetve a glikogén bioszintézise is. A folyamat következményeképp a hüvelyhám vastagszik, papillák képződnek, az epitélium proliferációja figyelhető meg. A

megnövekedett glikogén raktárak hatására több glükóz tud képződni, ami megfelelő környezetet biztosít a hüvelyben megtalálható jótékony Lactobacillusok számára, ezzel biztosítva a normál hüvelyflórát és immunfunkciót (119).

4. Célkitűzések

Kutatásunk tervezése során a menopauzális genitourinális szindróma (GSM) egyik vezető tünetének, a hüvelyfali atrófiának az újabb diagnosztikai eszközeinek és egyes lehetséges kezeléseinek a vizsgálatát tűztük ki célul.

Kutatásunk célja a hüvelyfali ultrahang elasztográfia, mint a menopauzális genitourinális szindróma új diagnosztikus eszközének vizsgálata. Hipotézisünk szerint az általunk bevezetett Elasztográfias Index (EI) korrelációt mutat a gold-standardnak számító Meisels-féle maturációs index-szel a GSM kimutatásában. További célkitűzésünk volt annak igazolása, hogy az Elasztográfias Index (EI) független a menopauzális státusztól, az előzményben szereplő hüvelyi szülések számától és értéke alacsonyabb hüvelyi atrófiában UHE-val mérve. Összefoglalva célunk volt megvizsgálni az EI és a GSM/VVA megjelenése közötti lehetséges kapcsolatot.

A GSM/VVA kezelési modalitásai intenzíven kutatott része a menopauzális medicinának, azonban mind a gyógyszeres, mind a nem-gyógyszeres kezelési lehetőségek területén mindezidáig számos kérdés maradt nyitva. Bár az FDA által engedélyezett frakcionált CO₂-lézer-kezelés növekvő népszerűségnek örvend és konszenzus látszik abban kialakulni, hogy szöveti remodellációs hatással bír, ennek pontos hatásmechanizmusa nem ismert. Mivel az ismert, hogy a cink nélkülözhetetlen a hüvely szöveti remodellációjához, célunk volt a cervicovaginális lavage cink és a réz szintjének vizsgálata frakcionált CO₂-lézer-kezelést követően.

5. Vizsgálati csoport és módszerek

5.1. A CO₂-lézer- kezelés hatása a hüvelyi cink és réz szintekre

5.1.1. Vizsgálati csoport

Prospektív kohorsz vizsgálatot végeztünk a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Urogynekológiai szakrendelésén. Olyan nőknek ajánlottuk fel a tanulmányban való részvételt, akik posztmenopauzában vannak és legfőbb panaszuk a hüvelyszárazság. A posztmenopauzális állapotot úgy határoztuk meg, hogy a résztvevő alany legalább 12 egymást követő hónapban vérzéskimaradásról számoljon be minden egyéb nyilvánvaló ok nélkül vagy tartósan magas szérum FSH szintet tudjunk kimutatni (≥ 30 mIU/mL). Kizárási kritériumok közé tartozott a terhesség, bármilyen hormon tartalmú terápia (helyi vagy szisztémás) az elmúlt 6 hónapban, hüvelyfertőzés, citológiai atípiá, dysmenorrhoea, POP-Q szerint >2 stádiumú kismedencei prolapsus (120), súlyos vizelet-vagy széklet inkontinencia vagy bármilyen olyan betegség, ami befolyásolja a vizsgálat kimenetelét. A betegeknek felhívtuk a figyelmét arra, hogy tartózkodjanak a hüvelyi szexuális együttléttől 3 napig a kezelés előtt és két hétig azt követően.

Az első vizit alkalmával minden résztvevőtől anamnézist vettük fel (életkor, BMI, szülések száma, menstruációs ciklus hossza, menopauza jelentkezésének ideje, hormonterápia). A résztvevők három alkalommal vettek részt hüvelyi mikroablatív CO₂-lézer-kezelésen (SmartXide2V2LR, MonaLisa Touch®, DEKA, Firenze, Olaszország) négy héten keresztül, miközben 0-10-ig terjedő VAS skálán értékelték a hüvelyszárazság súlyosságát a következő időpontokban: az első kezelés előtt, az első kezelés után (közvetlenül a második kezelés előtt), a második kezelés után (közvetlenül a harmadik kezelés előtt), illetve hat héttel a harmadik kezelést követően. A nulla érték a tünetmentes állapotot jelentette, míg a lehető legrosszabb

panaszok esetén tízes értékelést adtak a résztvevők. A klinikai vizsgálatot szülész-nőgyógyász szakorvos végezte, a klinikai adatok ismerete nélkül. A vizsgálat során felvettük az öt szempontot vizsgáló VHI-t: elaszticitás, folyadéksekretáló képesség, hüvelyi pH, nyálkahártya állapota, nedvesség. Minden összetevőt egy 1-től (legrosszabb) 5-ig (legjobb) terjedő skálán értékeltünk (48). A hüvelyi atrófia annál súlyosabb, minél kevesebb a pontok összege. A demográfiai és klinikai adatokat egy erre a célra szolgáló adatbázisban rögzítettük és tároltuk.

Vizsgálatainkat az Egészségügyi Tudományos és Kutatásetikai Bizottság jóváhagyásával végeztük (ETT TUKEB 7239–3/2017/EÜIG). Minden beválogatásra került résztvevő részletes tájékoztatást követően még a kezelés megkezdése előtt beleegyező nyilatkozatot írt alá. A betegek között visszavont beleegyezés vagy más körülmény miatt megszakított vizsgálat nem fordult elő.

5.1.2. Lézerkezelés

A lézerkezelés során mikroablatív frakcionált CO₂-lézert használtunk, speciális 360 fokos kezelőfejjel, amit kifejezetten hüvelyi felhasználásra terveztek. Az eszköz frakcionáltan, körkörösén, kis pontok formájában adja le a lézersugarakat a kezelés során a hüvely nyálkahártyájára. A megfelelő hatás eléréséhez D-Pulse üzemmódot használtunk. A lézer beállítását az irodalmi adatok ajánlásával végeztük (SmartStack 1, teljesítmény 30 watt, 'dwell time' 1000 μ s, 'spacing' 1000 μ m) (121).

5.1.4. CVL

Minden vizsgálat alkalmával cervicovaginális lavage-t végeztünk, ami előtt megbizonyosodtunk arról, hogy nem történt hüvelyi szexuális együttlét a vizsgálatot megelőző három napban. A mintavételt hátsó kőmetező pozícióban végeztük egyszerhasználatos, fémet nem tartalmazó spekulummal, mellyel a hüvely feltártatását végeztük. Ezt követően 10 ml 0,09%-os NaCl oldattal öblítettük ki a hüvelyt, hogy minél nagyobb felszínen érintkezzen a hüvely nyálkahártyával. Az öblítőfolyadékot műanyag fecskendővel juttatuk a hüvelybe, amit 60 mp után, a hátsó hüvelyboltozatból a fecskendő segítségével el is távolítottunk, ezt háromszor megismételtük. A CVL mintákat műanyag tesztcsövekben tároltuk -80 fokon, azok elemzéséig.

5.1.5. Minták előkezelése és elemzése

A folyadék pontos kimérését követően, 5 ml CVL mintát veszteség nélkül töltöttünk át egy 50 ml-es főzőedénybe 2 ml 65%-os analitikai tisztaságú salétromsavval. Ezt követően egy elektromos főzőlapon teljesen kiszárítottuk a mintákat. További 4 ml salétromsavat adtunk a mintákhoz folyamatos melegítés közben a szerves anyagok eltávolítása céljából egészen a minta kiszáritásáig. Szobahőmérsékletig történő visszahűlést követően a mintához további 1,00 ml 30%-os analitikus tisztaságú hidrogén-peroxidot és 1,00 ml ultratiszta vizet adtunk, hogy a fennmaradó szerves anyagok oxidációja végbemenjen. Az így kapott szárított mintákat 5 ml ultratiszta vízzel hígítottuk, térfogatkalibrált műanyag kémcsövekbe töltöttük ultrahangos fürdőben 10 ml-re felhígítva 0,1 M salétromsavval, majd 4 °C-on hűtőszekrényben tároltuk. Minden mintát polipropilén kémcsőben, 4 °C-on tároltunk egészen a feldolgozásukig.

Az előkezelt folyadékminták cink és réz tartalmának mérését induktív csatolású plazma optikai emissziós spektrometriával végeztük (ICP-OES 5100, Agilent Technologies, Santa

Clara, CA, USA). A méréseket SVDV (Synchronous Vertical Dual View) módban végeztük, az erősítési adatokat axiális és radiális nézetből, egyidőben nyertük. A minták felvételéhez automatát használtunk (SPS 4, Agilent Technologies, USA) és a mintákat véletlenszerűen mértük. A mérések során öt pontos kalibrációs görbét generáltunk a réz és a cink mennyiségi elemzése céljából. A kalibrációs oldatokat 1000 mg/l ICP többelem standardoldat, 0,1 M salétromsav és ultratiszta víz elegyből nyertük. Az ICP-OES működési paramétereit az 2. táblázatban ismertetjük.

ICP-OES működési paramétereit

Ismétlés	3
Pumpa sebessége	15 rpm
Felvételi idő	20 s, gyors pumpálás
Öblítési idő	30 s, gyors pumpálás
Olvasási idő	10 s
RadioFrekvencia energiája	1,20 kW
Stabilizációs idő	7 s
Nézet mód	SVDV
Nézet magasság	0 mm
Porlasztó gáz	0,70 l/min
Plasma gáz	12,0 l/min

2. táblázat

Az Agilent ICP-OES 5100 működési paramétereit

5.1.5.1 Induktív csatolású atom emissziós spektrometria (ICP-AES)

Az induktív csatolású plazma atom emissziós spektroszkópia (ICP-AES), más néven induktív csatolású plazma optikai emissziós spektrometria (ICP-OES), egy olyan modern analitikai technika, mely kémiai elemek kimutatására használható. Ez az emissziós spektroszkópia egy olyan típusa, amely sugárforrásként induktív csatolású plazmát használ a gerjesztett atomok és ionok előállítására, amelyek elektromágneses sugárzást bocsátanak ki egy adott elemre jellemző hullámhosszon. A különböző hullámhosszú fénykibocsátások intenzitása arányos a mintán belüli elemek koncentrációjával.

Az emissziós színeképelemzésre használt eszköz generátorból, egyenirányító egységből, rezgőkörből és triódából áll. Az indukciós tekercsben helyezkedik el a kvarccsővekből álló égő. A kvarccső végére szikrakisülés (Tesla-szikra) irányul, mely olyan kisülést hoz létre, ami az argont ionizálja. 6000-8000 K hőmérséklet jön létre az elektronok és ionok ütközése révén. A belső része a plasmának kisebb hőmérsékletű, amibe a vizsgálandó aerosolt juttatjuk. Ez a mintaoldat porlasztásával jön létre. Az argongáz plasmán történő áthaladásával aerosol alakjában jut a minta a plasmába. A magas hőmérséklet hatására nagy az atomizáció- és ionizáció foka. A plazma fényét száloptikák vezetnek polikromátorokba és monokromátorba. Ezek teszik lehetővé a kiválasztott elemek színeképvonalainak mérését. A fényt elektromos jellé a fotoelektronsokszorozó alakítja és az így keletkező adatokat számítógép gyűjti és dolgozza fel. A gép használatával egy mintából kb. 70 különböző elem határozható meg egyszerre.

Méréseink során Agilent 5110 típusú (8. ábra) induktív csatolású plazma optikai emissziós spektrométert használtunk a CVL minták cink és réz tartalmának megállapítására.



8. ábra

Induktív csatolású plazma optikai emissziós spektrométer (Agilent 5110®)

5.1.6. Adatok statisztikai elemzése

A statisztikai elemzést a SigmaStat/SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) szoftverrel végeztük. Folytonos változók esetén átlagokat és szórást alkalmaztunk a demográfiai és a klinikai jellemzők leírására. Wilcoxon rangösszeg próbát végeztünk, hogy összehasonlítsuk a különbségeket az alapértékek és a későbbi, kezelést követő értékek között. Szignifikáns különbségnek tekintettük, ha ($p < 0,05$). Amennyiben nem jelöltük másként, eredményeinket átlag értékekben határoztuk meg.

5.2. A hüvelyfal ultrahang elasztográfiás vizsgálata

5.2.1. Vizsgálati csoport

Prospektív kohorsz vizsgálatot végeztünk a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának Urogynekológiai szakrendelésén. A beválogatásnak nem volt feltétele a hüvelyi atrófia szubjektív tüneteinek megléte. Kizárási kritériumnak tekintettük, ha a résztvevő anamnézisében az elmúlt hat hónapban lokális vagy szisztémás hormonterápia, beválogatáskor fennálló hüvelyfertőzés, terhesség, bármely vény nélkül kapható hüvelyi termék közelmúltbeli használata, citológiai atípiá, kismedencei süllyedés (POP > 2. stádium), súlyos vizelet vagy széklet inkontinencia vagy bármilyen olyan betegség szerepel, ami érdemben befolyásolná a vizsgálat elvégzését. A kismedencei süllyedés megállapítását a Nemzetközi Kontinencia Társaság ajánlása szerint, standardizált POP-Q vizsgálattal végeztük (122). A résztvevők közül azokat tekintettük menopauzában lévőeknek, akiknek legalább 12 hónapon keresztül vérzéskimaradásuk volt bármilyen patológiás ok nélkül, vagy ha 30 mIU/ml vagy annál magasabb volt a folliculus stimuláló hormon szintjük vagy ha mindkét oldali petefészkek eltávolításon estek át. Részletes kismedencei vizsgálatot, hüvelyi citológiát és transzvaginális elasztográfiát végeztünk a tanulmányba beválogatott nőknél. A vizsgálat során meghatároztuk a VHI értéket (123). Minden paramétert egy 1-től 5-ig terjedő skálán pontoztunk, ahol az 5 a legjobb és az 1 a legrosszabb érték. A hüvelyi atrófia annál súlyosabb, minél alacsonyabb az elért összpontszám. A vizsgálat során minden demográfiai és klinikai adatot egy erre a célra létrehozott, külön adatbázisban rögzítettünk és tároltunk.

A tanulmányt a Tudományos és Kutatásetikai Bizottság hagyta jóvá (TUKEB eng.szám: 7239-3/2017/EUIG). Minden nő írásos beleegyező nyilatkozatot írt alá a vizsgálat megkezdése előtt.

5.2.2. Hüvelyfali ultrahang elasztográfia

A méréseket egyetlen vizsgáló végezte, aki megfelelő jártassággal bír az ultrahang elasztográfia végzésében. Minden résztvevőt Voluson S10 ultrahang készülékkel (GE Healthcare, Zipf, Ausztria), transzvaginális konvex transzducerrel vizsgáltunk hátsó kőmetező helyzetben. A transzvaginális vizsgálófejet a hüvely középső részébe helyeztük kis nyomást gyakorolva a hüvelyfalra. Ezt a pontot a POP-Q vizsgálatból megállapított teljes hüvelyhosszból határoztuk meg, ami általában a hymenáris gyűrűtől 4-5 cm-re helyezkedik el craniális irányban. Az UHE előtt hagyományos B-mód ultrahang vizsgálatot végeztünk. Az elasztográfiai méréseket a korábban megjelent tanulmányok leírása szerint végeztük (59, 76, 78, 124, 125). Az ultrahang elasztográfias módjának bekapcsolását követően az elasztográfias ablakot a mellső és hátsó hüvelyfal teljes vastagságára helyeztük. A B-mód ultrahang képen megjelenő elasztográfias ablak elhelyezését követően megjelenik a színekódolt elasztogram a kék színtől a pirosig. Vizsgálatunkban a kék szín a keményebb, míg a piros a puhább szöveteket mutatta meg. Ha a nyomásjelző zöld tartományba kerül és a kép homogén, artefaktumoktól mentes, akkor elkészíthető az elasztográfias kép. A képeket JPEG formátumban, 1136 X 852 pixel felbontásban mentettük az ultrahang készülékkel.

5.2.3. Képfeldolgozás

A képfeldolgozást prospektív módon, olyan vizsgáló végezte, aki számára ismeretlen volt a résztvevők klinikai és demográfiai jellemzői. Tekintettel arra, hogy az irodalomban még nem született általánosan elfogadott kritériumrendszer a hüvelyi elasztográfia ultrahanggal történő számszerűsített mérésére, munkacsoportunk egy új módszertant dolgozott ki. Az elasztográfias paraméterek számszerűsítésére a FemUhTool 1.0 nevű félautomata képelemző szoftvert használtunk, amit kifejezetten az elasztográfias képek elemzésére fejlesztettek ki. A módszer

lényege az elasztogram színeinek pixel szintű értékelése és ahhoz rendelt számszerűsített érték meghatározása. A program meghatározza a vizsgálandó régió (ROI – region of interest) úgynevezett Color Scale Indexét (CSI). A CSI értéktartománya mínusz 255-től plusz 255-ig terjedhet. Ha a ROI csak kék színű pixeleket tartalmaz, akkor a CSI értéke mínusz 255, ha a pixelekből csak piros színűt észlel a program, akkor ez az érték plusz 255. Az érték akkor nulla, ha csak zöld színű pixelek találhatók meg az adott ROI-ban. Egy ROI átmérőjét 21 pixelben határoztuk meg. A hüvelyi transzducer által vizsgált mellső és hátsó hüvelyfal szakaszt 9 ROI meghatározásával tudjuk lefedni. A munkacsoportunk által bevezetett Elasztográfiás Index (EI) a 9 ROI-ban mért CSI-k átlaga és megadja a hüvelyfal általános rugalmasságának értékét.

5.2.4. Hüvelyfali citológia

A hüvelykenethez szükséges mintát a hüvelyfal középső harmadáról, annak oldalfaláról, kaparó mozdulattal nyertük egy spatula segítségével. A mintákat vevő klinikai munkacsoporttól független citopatológus végezte a kenetek elemzését a demográfiai és a klinikai adatok ismerete nélkül. Mintánként 200 sejtet vizsgáltak. Meghatározták, hogy a 200 sejt közül mennyi parabazális, intermedier és szuperficiális sejt található a mintában. A szuperficiális sejtek számát 1,0-el, az intermedier sejtekét 0,5-el, a parabazális sejtekét pedig 0-val szorozzuk, majd a három eredményt összeadva megkapjuk a VMI-et (40). Ha a VMI értéke 0 és 49 közé esik, az a hüvelyhámra kifejtett alacsony ösztrogén hatást mutatja, ami a hüvelyi atrófia jellemzője. Az 50-nél kisebb VMI érték esetén hüvelyi atrófiáról beszélünk (42).

5.2.5. Adatok statisztikai elemzése

A folytonos változók normális eloszlását Q-Q plottal (kvantilis-kvantilis ábra) vizsgáltuk. Két csoport (atrófiás és nem atrófiás) eredményeit normál eloszlás esetén párosítatlan t-

próbával, nem Gausse eloszlás esetén Mann-Whitney U teszttel hasonlítottuk össze (Welch korrekcióval vagy anélkül). A normalitás vizsgálatára D'Agostino-Pearson tesztet használtunk. A leíró statisztika során meghatároztuk a folytonos változók átlagát és a standard deviációját (SD), a kategorikus változók esetében pedig az esetszámot és azok arányát. Az elasztográfiás index és a korcsoport, a menopauzális státusz, az előzményi hüvelyi szülés megléte vagy hiánya, illetve azok száma, valamint a hüvelyi atrófia (VMV <50) kétváltozós összefüggéseinek vizsgálatához egyszerű korrelációs analízist végeztünk, meghatározva a Pearson-féle korrelációs együtthatókat. A fenti tényezők elasztográfiás indexre gyakorolt hatásainak értékelésére többszörös lineáris regressziós modellt alkalmaztunk, amelyben az elasztográfiás index a függő változó, a hozzá rendelt tényezők a független változók.

A Pearson-féle korrelációs analízist a SAS 9.4 szoftverrel végeztük (SAS Institute Inc., NC, USA), a szignifikancia szintet $\alpha = 0,05$ értéken határoztuk meg (elsőfajú hiba). A D'Agostino normalitás vizsgálatot és a többszörös lineáris regressziós modellt az IBM SPSS Statistics for Windows Version 25.0 statisztikai programmal végeztük (IBM Corp., Armonk, NY, Egyesült Államok).

6. Eredmények

6.1. A CO₂-lézer-kezelés hatása a hüvelyi cink és réz szintekre

Kutatásunkba 29 posztmenopauzában lévő nőt válogattunk be, akiknek vezető panasza a hüvelyszárazság volt. Az átlag életkor 58,24±8,60 év, az utolsó menstruáció óta eltelt idő 11±8 év volt. A demográfiai adatokra vonatkozó további adatokat a 3. táblázatban részletezzük.

A változó neve	átlag±SD
Nők száma, N	29
Kor (évek)	58,24±8,60
Graviditás	2,38±1,32
Paritás	1,90±0,77
Utolsó menstruáció ideje (évek)	11±8
BMI (kg/m ²)	26,40±5,06

3. táblázat

A CO₂-lézer hatása a hüvelyi cink és réz szintekre nevű klinikai vizsgálatban résztvevő alanyok klinikai és demográfiai jellemzői

Sem a beválogatás során, sem az elvégzett nőgyógyászati vizsgálat során nem került feltárásra más olyan tényező, mely oka lehetne a hüvelyszárazságnak, így minden résztvevő alany esetében a hüvelyszárazság háttérében a menopauzális hüvelyfali atrófia jelent meg

kóroki tényezőként. Erős negatív korrelációt találtunk a VAS és a VHI között ($r = -0,681$, $p < 0,01$).

A hüvelyszárazság VHI értéke szignifikánsan emelkedett minden kezelést követően a kiindulási értékhez képest (VHI átlag \pm SD, $13,03 \pm 4,49$ kezelés előtt vs. $15,55 \pm 4,35$ az első kezelést követően, $17,79 \pm 4,57$ a második kezelést követően és $19,38 \pm 4,39$ a harmadik kezelést követően, $p < 0,01$, 4. táblázat). A hüvelyszárazság VAS értéke pedig szignifikánsan csökkent minden kezelést követően (VAS átlag \pm SD, $6,59 \pm 2,86$ kezelés előtt vs. $4,17 \pm 2,86$ az első kezelést követően, $2,45 \pm 2,43$ a második kezelést követően és $1,41 \pm 1,94$ a harmadik kezelést követően, $p < 0,01$, 4. táblázat).

	CO ₂ -lézer-kezelés				p-érték		
	kiindulási érték	1. kezelést követően	2. kezelést követően	3. kezelést követően	kiindulási érték vs. 1. kezelést követően	kiindulási érték vs. 2. kezelést követően	kiindulási érték vs. 3. kezelést követően
VHI	$13,03 \pm 4,49$	$15,55 \pm 4,35$	$17,79 \pm 4,57$	$19,38 \pm 4,39$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$
VAS	$6,59 \pm 2,86$	$4,17 \pm 3,02$	$2,45 \pm 2,43$	$1,41 \pm 1,94$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$

4. táblázat

A hüvelyszárazság VHI és VAS értéke az első, második és harmadik hüvelyi CO₂-lézer-kezelés előtt és azt követően négy héttel.

A kezelést megelőzően a CVL cink szintjét szignifikánsan magasabbnak mértük, mint a réz szintjét (átlag \pm SD, mg/L, $0,06 \pm 0,04$ vs. $0,006 \pm 0,006$, $p < 0,01$). Az első lézer kezelést

követően nem találtunk szignifikáns eltérést a CVL cink szintjében (5. táblázat). A második lézerkezelést követően szignifikánsan magasabb CVL cink szintet rögzítettünk, de a harmadik kezelést követően újra a kezelést megelőző mennyiségű CVL cink szintet mértünk. A cink szinttel ellentétben, a hüvelyi CO₂-lézer-kezelésen átesett nők CVL réz szintje mindhárom kezelést követően hasonló maradt (5. táblázat).

	CO ₂ -lézer-kezelés			p-érték			
	kiindulási érték	1. kezelést követően	2. kezelést követően	3. kezelést követően	kiindulási érték vs. 1. kezelést követően	kiindulási érték vs. 2. kezelést követően	kiindulási érték vs. 3. kezelést követően
Cink (mg/l)	0,06±0,04	0,07±0,05	0,10±0,09	0,07±0,07	NS	<0,01	NS
Réz (mg/l)	0,006±0,006	0,006±0,008	0,006±0,007	0,005±0,005	NS	NS	NS

5. táblázat

A CVL cink és réz szintje az első, második és harmadik hüvelyi CO₂-lézer-kezelés előtt és azt követően négy héttel (NS=nem szignifikáns)

6.2. A hüvelyfal ultrahang elasztográfiás vizsgálata

A vizsgálatban 30 nő vett részt. Az 6. táblázat mutatja a beválogatott nők demográfiai és klinikai adatait. A VMI alapján a résztvevőket két csoportba osztottuk: (I.) Atrófiás csoportba kerültek azok, akiknek a VMI értéke kevesebb volt, mint 50 és (II.) Nem Atrófiás csoportba pedig az 50, vagy annál nagyobb VMI-vel rendelkezők kerültek. Nem volt szignifikáns eltérés a résztvevők között a két csoportban a szülések számát, a menopauzális állapotot és a korábbi hüvelyi szülést illetően. Az atrófiás csoportba sorolt nők szignifikánsan idősebbek voltak, mint a nem atrófiás csoportba tartozók (átlag \pm SD, 66 \pm 8 vs. 52 \pm 10 év, $p < 0.01$). Mind a VMV, mind az EI szignifikánsan alacsonyabb volt az atrófiás csoportban (VMV: átlag \pm SD; 13 \pm 13 vs. 66 \pm 14; $p < 0.01$; EI: átlag \pm SD; 20 \pm 21 vs. 47 \pm 4, $p < 0.01$). A VHI érték szignifikánsan alacsonyabb volt az atrófiás csoportban (átlag \pm SD, 9,4 \pm 2,011 vs. 16,6 \pm 4,22, $P < 0,0001$) (7. táblázat). Mérsékelt negatív korrelációt állapítottunk meg az EI és az életkor között ($R = -0,495$, $P < 0,01$; 95% CI: -0,7259 - -0,1642), az EI és a VMV között ($R = 0,574$; $P = 0,0009$; 95% CI: 0,2707 -0,7747), és erős negatív korrelációt találtunk az EI és a hüvelyi atrófia között ($r = -0,706$, $P < 0,0001$; 95% CI: 0,8501 to -0,4639). A fent leírtakat a 8. táblázat foglalja össze. Többszörös lineáris regressziós modell alapján meghatároztuk az EI és az életkor, a VMV, a hüvelyi atrófia jelenléte vagy hiánya közötti kapcsolatot. A regressziós analízis során feltárt szignifikáns kapcsolat az alábbi egyenlettel jellemezhető: $F(3,26) = 9,816$, $P < 0,0001$, $R^2 = 0,531$. A többszörös lineáris regressziós modellben csak a hüvelyi atrófia mutatkozott szignifikánsnak az EI előrejelzésében ($p = 0,004$).

	Atrófiás csoport (N=10)	Nem atrófiás csoport (N=20)	p-érték
Életkor (évek, átlag ± SD)	66 ± 8	52 ± 10	<0,01
Előzményi terhességek száma (átlag, minta terjedelem)	2,3 (1-4)	2,3 (1-4)	0,5
Előzményi szülések száma (átlag, minta terjedelem)	1,9 (1-4)	1,9 (0-4)	0,5
Menopauzális státusz (N, %)	9 (90)	10 (50)	0,03
Előzményi hüvelyi szülés (N, %)	8 (80)	19 (95)	0,21
Előzményi hüvelyi szülések száma (átlag, minta terjedelem)	2 (0-2)	2 (0-4)	0,33
Hüvelyi maturációs érték (átlag ± SD)	13 ± 13	66 ± 14	<0,01
Elasztográfiás index (átlag ± SD)	20 ± 21	47 ± 4	<0,01

6. táblázat

A hüvelyszal ultrahang-elasztográfiás vizsgálata c. tanulmányban

részt vett nők demográfiai és klinikai jellemzői

A hüvelyi maturációs index (tartomány 0-100) 0 és 49 közötti értéke alacsony ösztrogén hatást mutat, ami megfeleltethető hüvelyi atrófiának. Az Elasztográfiás Index -255 és +255 közötti értéket vehet fel. A változók átlagos értékeit (±SD) tüntettük fel. A D'Agostino-Pearson-féle normalitás vizsgálat alapján a két csoport változóit párosítatlan t-próbával (parametrikus) vagy Mann-Whitney-U-teszttel (non-parametrikus) hasonlítottuk össze. Szignifikánsnak tekintettük, ha $p < 0,05$ volt.

Változó	Atrófiás csoport (N=10)	Nem atrófiás csoport (N=20)	p-érték
Elaszticitás	2,2±0,63	3,25±0,72	0,0005
Folyadék szekréció	1,8±0,79	3,3±0,65	<0,0001
pH	1,2±0,42	3,55±1,79	0,0017
Epitheliális mucosa	2,1±0,57	3,4±1,05	0,0011
Nedvesség	2,1±0,57	3,1±1,07	0,0103
Összesített pontszám	9,4±2,011	16,6±4,22	<0,0001

7. táblázat

VHI, Hüvelyi egészség index [értéke vizsgálat paraméterenként (soronként) 1-5 értéket vehet fel]; A változók átlagos értékeit (\pm SD) tüntettük fel. Atrófiás csoportba soroltuk a vizsgált alanyt, ha a VMV<50 és nem atrófiás csoportba ha a VMV \geq 50 (VMV: A hüvelyi maturációs index [tartomány 0-100] 0 és 49 közötti értéke alacsony ösztrogén hatást mutat, ami megfeleltethető hüvelyi atrófiának). A D'Agostino-Pearson-féle normalitás vizsgálat alapján a két csoport változóit párosítatlan t-próbával (parametrikus) vagy Mann-Whitney-U-teszttel (non-parametrikus) hasonlítottuk össze. Szignifikánsnak tekintettük, ha $p < 0,05$ volt.

	Pearson-féle korrelációs együttható (r)	95 % CI	p-érték
Életkor (évek)	-0,495	(-0,7259 – -0,1642)	<0,01
Menopauzális státusz	-0,173	(-0,5026 – 0,199)	0,36
Előzményi hüvelyi szülés	-0,072	(-0,4214 – 0,2959)	0,70
Előzményi hüvelyi szülések száma	0,076	(-0,2922 – 0,4247)	0,68
Hüvelyi atrófia (VMV<50)	-0,706	(-0,8501 – -0,4639)	<0,01
Hüvelyi maturációs index (VMV)	0,574	(0,2707 – 0,7747)	<0,01

8. táblázat

Az Elasztográfiás Index és az egyes klinikai paraméterek közötti kétváltozós összefüggések

CI: konfidenciaintervallum, A változók átlagos értékeit (\pm SD) tüntettük fel. A korrelációk erősségét és irányát a Pearson-féle korrelációs együtthatóval írtuk le. Szignifikánsnak tekintettük, ha $p < 0,05$ volt.

7. Megbeszélés

A társadalom öregedésének felgyorsulása egyre fontosabb probléma nemcsak világszerte, de Magyarországon is. A KSH (Központi Statisztikai Hivatal) adatai szerint ezt a felgyorsult folyamatot mutatja az is, hogy míg hazánkban 1990-ben a nők átlagos életkora 39 év volt, ez 2021-re megközelítette a 45 évet. A társadalom korösszetétele is változott, napjainkban a lakosság 20,3%-a a 65 év feletti korcsoportba tartozik. Az átlagéletkor kitolódásával egyre nagyobb szerepet játszik a jólét kérdésének több szempontból történő vizsgálata. A XXI. században a „jólét” megfogalmazást a „jóllét” fontossága váltotta fel, mely a nők életében is alapvetővé tette a minőségi életmód kialakítását és fenntartását. A várható élettartam örömteli növekedése azt is jelenti, hogy igen valószínűvé vált az, hogy egy nőnek élete során szembesülnie kell a menopauza számos kellemetlen tünetével, köztük a hüvelyi atrófiával is. A korfa idősebb életkor irányába tolódása és a már említett növekvő várható élettartam együttesen azt eredményezik, hogy minden eddiginél nagyobb számú nőnél jönnek létre a már részletezett menopauzális tünetek. Ezzel párhuzamosan a társadalmi jólét emelkedésével növekszik a minőségi életévek iránti igény és ez az igény tartósan megmarad akár a szépkorig is.

A vulvovaginális atrófia a külső nemi szervek és a hüvely nyálkahártyáját érintő olyan atrófiás elváltozás, mely döntően ösztrogénhiányos állapot miatt alakul ki. Tekintettel arra, hogy a tünetek az alsó húgyúti traktust is érintik, ezért egy egyesült államokbeli konszenzus konferencián, mely a nagyobb tengerentúli szakmai társaságok részvételével zajlott, javaslatot tettek a kórkép nevének megváltoztatására, mely ezután a menopauzális genitourinális szindróma (GSM – genitourinary syndrome of menopause) elnevezést kapta (1). Ez az új megnevezés a hüvelyen és a külső nemi szerveken kívül magába foglalja a húgyhólyag és az húgycső elváltozásait is.

A csökkenő ösztrogén és más szteroid hormonok következtében kialakuló GSM minden második menopauzában lévő nő életére jelentős hatással van (1). A petefészek funkció csökkenésével és a természetes öregedés előrehaladtával járó csökkent ösztrogén szint miatt a hüvely vérellátása romlik, következésképpen csökken annak rugalmassága, mivel a hüvelyfal epitéliumának minőségét hátrányosan befolyásolja glikogéntartalmának csökkenése.

A VVA/GSM diagnózisának felállítása elsősorban fizikális vizsgálaton alapul. Jelenleg nincs olyan könnyen elvégezhető és objektív módszer, mellyel egyértelműen diagnosztázható ez a kórkép. Elérhetőek olyan értékelő rendszerek és kérdőívek, melyek jellemzik a hüvely állapotát (pl.: VHI, DIVA), de ezek is szubjektív megítélésen alapulnak. Bár a hüvelyfali biopszia megfelelően pontos módszer, mely a hüvelyfal változásit képes kimutatni, invazivitása és kellemetlen jellege miatt alkalmazása a klinikumban nem használatos. Emiatt a hüvelyfali citológia vált elterjedté a hüvely állapotának és az atrófia mértékének meghatározására. A Meisels-féle hüvelyi maturációs index (VMV) bevezetésével számszerűsíthetővé vált a hüvelyi atrófia mértéke (40). A 0 és 49 közötti érték alacsony hüvelyi ösztrogén hatást jelez, így a hüvelyi atrófia igazolható (42). Fontos megjegyezni, hogy a hüvelyfali citológia elvégzéséhez is szükséges megfelelő laboratóriumi háttér és a vizsgálatban járatos citopatológus, valamint természeténél fogva nem ad azonnali eredményt, ezért a módszer ha meg is jelent, mindinkább kiszorult a mindennapi klinikumból.

A közelmúltban a technika fejlődésével egyre korszerűbb ultrahang készülékek váltak elérhetővé és ezzel a fejlődéssel hozzáférhetővé váltak az ultrahang elasztográfiás módszerrel felszerelt eszközök a napi gyakorlat számára is. Számos nézőpontból tanulmányozták a női urogenitális traktus szöveteinek normál és patológiás elasztográfiás megjelenését. Az irodalomban leírták a normál méh és méhnyak, illetve a méh jóindulatú elváltozásainak megjelenését (64, 126, 127). Chen és mtsai. ígéretes kvantitatív módszernek tartják az UHE alkalmazását a perineum vizsgálatához (128). A hólyagnyak és a medencefenéki izmok,

legfőképpen a musculus levator ani elasztográfiás tanulmányozásában is számos cikk született (75, 76, 129, 130). Kreutzkamp és mtsai. a medencefenék biomechanikáját vizsgálták deformációs elasztográfiával, mint új vizsgálómódszerrel (74). Ennek ellenére mindeztidáig a hüvelyfal elasztográfiás megjelenését legjobb tudásunk szerint még nem vizsgálták.

Kutatócsoportunknak elsőként sikerült leírnia ultrahang elasztográfia segítségével a hüvelyfal elaszticitása és a hüvelyfali atrófia közötti összefüggést. Prospektív kohorsz vizsgálatunkban szignifikáns összefüggést találtunk az Elasztográfiás Index -mely megmutatja a mellső és hátsó hüvelyfal elaszticitását- és a résztvevő alanyok életkora, a VMV és a hüvelyi atrófia jelenléte vagy hiánya között. Azonban többszörös lineáris regressziós modellt alkalmazva az előbb felsorolt szignifikáns tényezők közül csak a hüvelyi atrófia ($VMV < 50$) mutatott erős korrelációt az EI-vel. A leírt összefüggés azért is fontos, mert jóllehet az életkor előrehaladtával a hüvelyfal atrófiássá és következményesen rigidebbé válik, mégis modellünkben igazolni tudtuk, hogy az általunk bevezetett új mérőszám, az EI alkalmas az életkortól függetlenül a hüvelyfali atrófia meglétének vagy hiányának igazolására.

Vizsgálatunk egyik legfőbb erőssége, hogy deformációs elasztográfiás méréseket használva elsőként írtuk le a hüvelyi atrófiával való összefüggéseket. Egy non-invazív, könnyen elsajátítható módszerrel sikeresen tudtuk diagnosztizálni a VVA-t, mely a GSM legfőbb tünete. Tanulmányunk megbízhatóságát befolyásolja a résztvevő alanyok relatíve kis száma, azonban tekintve a téma újszerűségét pilot-szerű vizsgálatunk utat nyithat a további, nagyobb esetszámú vizsgálatok számára is. Mint az újabb ötleteken alapuló pilot-jellegű vizsgálatok esetén megszokott a vizsgálatokat csak egy központban végeztük, ezért a jövőben szükséges lenne egy multicentrikus vizsgálat tervezése és kivitelezése, hogy az esetleges inter-observer hibákat megfelelő módon megismerhessük. Ez azért is fontos, mert egy ember által végzett ultrahang vizsgálatról van szó, ennek minden előnyével és hátrányával együtt. További potenciális limitáló tényező lehet, hogy a hüvelyfali elasztográfiás vizsgálatoknak mindeztidáig nem

született egységesen elfogadott standardizált leírása, mely nélkül nem mérhető fel a klinikai hasznossága sem ennek az új diagnosztikai módszernek.

Tanulmányunk azt mutatja, hogy számos modern ultrahang készülék alkalmazható lenne a hüvelyfal elasztográfiás vizsgálatára a mindennapi klinikai gyakorlatban, hiszen ezek az eszközök már rendelkeznek elasztográfiás móddal. Vizsgálataink alapján –bár pilot-jelleggel– az UHE egy lehetséges módszer a hüvelyfali atrófia gyors, bedside jellegű és laboratóriumi háttérrel nem igénylő kimutatására. Ennek legfőbb előnye az lehet, ha még a hüvelyszárazság tüneteinek kialakulása előtt prognosztizálhatjuk annak kialakulását, így az időben megkezdett terápia azelőtt akadályozhatná meg a hüvelyfal sorvadását, hogy annak tünetei megjelenjenek. A módszer segítségével tehát növelhető a jó életminőségben eltöltött évek száma, mely reflektál a ma már természetesnek tekinthető társadalmi igényre, melynek origójában az egészséghez kötött életminőség tartósan magas szinten tartása áll. Távlati tervek szerint egy nagyobb esetszámú, multicentrikus vizsgálat után a következő lépés az lehet, ha az ultrahang készülékek gyártóival karöltve –felhasználva a mesterséges intelligencia adta potenciált– lehetőség lenne a módszer automatizálására is, ennek kifejtése azonban meghaladja jelen dolgozat kereteit.

Kutatócsoportunk eredeti törekvése volt a GSM kivizsgálásának elősegítése mellett a kórkép kezelésének előmozdítása is. A már jól ismert módszerek mellett az elmúlt évek során számos új kezelési modalitás jelent meg és nyert létjogosultságuk igazolást. Egyik ilyen lehetőség a hüvelyben alkalmazott CO₂-lézer-kezelés. A CO₂-lézer-kezelés során a hüvelyfalban létrejövő változások ugyanakkor mindmáig nem kellő mélységben ismertek.

A GSM elsőként választandó kezelése közé tartozik az életmód-változtatás, amelynek szerepét számos tanulmány igazolta. Javasolt a fizikailag aktív életmód bevezetése, a dohányzás elhagyása, az alkohol absztinencia. Javíthatja a szövetek rugalmasságát és a kismedence izomtónusát az aktív nemi élet is (88). Kiegészítő terápiaként hialuronsavat tartalmazó hüvelygélek enyhíthetik a hüvely égő, száraz érzését. Ha a panaszok csak a hüvelyt

és a vulvát érintik, szisztémás kezelés előtt szóba jön lokális ösztrogén terápia is az atrófia kezelésére. A lokális kezelés vitathatatlan előnye a várhatóan kisebb szisztémás hatás. Azok számára, akiknél az ösztrogén terápia ellenjavallt, számos egyéb terápiás lehetőség alkalmazható. A SERM-ek, az oxytocin gél és a DHEA alkalmazása javítja az atrófia okozta tüneteket és a dyspareuniát. Alkalmazása csökkenti a hüvelyi pH-t és javítja a hüvelyi epitélium regenerációját (89). Továbbá jó eredményeket értek el egy nemrégiben megjelent tanulmányban cink tartalmú hüvelygél alkalmazásával hüvelyi atrófia esetén (37).

Nagy népszerűsége tettek szert az elmúlt években a hüvelyi lézer kezelések a GSM terápiájában. Munkacsoportunk korábban már vizsgálta a CO₂-lézer-készülékkel végzett kezelések hatékonyságát posztmenopauzális vulvovaginális tünetek esetén (131). A módszer lényege, hogy a lézer kezelés során hatékonyan és biztonságosan érhető el szöveti remodelizáció. Működésének alapja, hogy a hüvelyfal nagyban hasonlít a bőr tulajdonságaihoz. A készülékek megfelelő mintázatban elhelyezkedő mikrosérüléseket hoznak létre a hüvelyfalon, ami reepitelizációs folyamatokat indítva, megnövelik a kollagén-és elasztin termelődést, mely hatására a kötőszöveti struktúra kedvezően alakul át. Az irodalmi adatok alapján a CO₂-lézer-kezelés a GSM egyéb, nem a hüvelyt érintő panaszokat is képes csökkenteni. Szerepe lehet a hiperaktív húgyhólyag szindróma és a terheléses inkontinencia kezelésében is (132, 133), azonban mindmáig a felsorolt egyéb területeken nem tudtak az ezt vizsgáló munkacsoportok megfelelő bizonyítékkal szolgálni a kezelés hatásosságát illetően. A kezelés tartósságát Behnia-Willison és mtsai. 24 hónapos utánkövetéses vizsgálattal bizonyították. Eredményeikből arra következtethetünk, hogy legalább két éven keresztül kitart a CO₂-lézer-kezelés GSM-re gyakorolt kedvező hatása (134).

Korábbi kutatások már beszámoltak a cink létfontosságú szerepéről a kötőszöveti állomány felépítésében (135, 136). Ezen eredmények alapján feltételezhetjük, hogy a CO₂-

lézer-kezelés termikus hatása által kiváltott kollagénszintézis és a hüvelyi ECM átalakulása hatékonyabb cinkben gazdag környezetben.

Mind a pre- és posztmenopauzában élő nők hüvelyének cink és réz szintjének egyensúlyi állapota továbbra is vizsgálatok tárgyát képezi. Állatkísérletes kutatások eredményére alapozva ismert, hogy egyéb biológiai funkciókon túl (sejtes immunitás és antioxidáns hatás), a cink kulcsszerepet játszik a sebgyógyulásban és az ECM kialakulásában (135). Egy vizsgálat során antepartum kialakult hüvelyi prolapsusos bivalyok szérum cink szintje szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult egészséges, vemhes társaikéhoz képest (137). Cinkhiányos diétán tartott egerek hüvelyfali mintája hasonló szöveti eltérést mutatott, mint csökkent ösztrogénszint esetén a posztmenopauzában lévő nők. A méh szöveti cink szintje szintén a menopauza után a legalacsonyabb (138). Takács és mtsai. bizonyították, hogy a cinknek jótékony hatása van az extracelluláris mátrix alkotóelemeinek termelődésére petefészek eltávolításon átesett patkányok és a humán hüvelyi simaizom sejtekre is (35, 36).

A réz szintén fontos szerepet játszik a kötőszöveti elemek bioszintézisében és élettanában. Rézhiányos diétán tartott csirkéken és sertéseken végzett állatkísérletek szövettanilag bizonyították az aorta elasztikus szöveti elemeinek rendellenességét, mely nagyér ruptúrához vezetett (139). Rucker és mtsai. igazolták, hogy rézhiányos állapot mechanikai erő csökkenést eredményez az elasztinban és kollagénban gazdag szövetekben (erekben, inakban, csontokban), mely elégtelenül kialakult kollagén és elasztin kötések következménye (140, 141).

A cink és a réz hüvelyfalra gyakorolt hatását még nem ismeri kellő mértékben a tudomány, de az eddig elvégzett vizsgálatok alapján mindkét elemnek nélkülözhetetlen szerepe van az alsó genitális traktus egészségének kialakulásában és fenntartásában.

Habár a hüvelyfali biopszia jelentené a legpontosabb módszert arra, hogy megállapítsuk milyen mechanizmusok tartják fent a hüvely cink és réz szintjének egyensúlyát, a módszer in

vivo alkalmazása invazivitása révén etikai kérdéseket vetne fel. Korábbi kutatások megállapították, hogy a cervicovaginális lavage egy jól használható módszer a női alsó genitális traktusból történő mintavételre (142, 143). A cervicovaginális öblítőfolyadék tartalma pontosan képes megmutatni a hüvely és a méhszáj fiziológiai változásait terhesség vagy menopauza során, illetve kimutathatóvá válnak olyan patogének, cervicopatológiai elváltozások és különböző fehérjék, ásványisók jelenléte vagy hiánya, melyek számos nemiszervet érintő betegségre jellemzőek (143-145). Ez a módszer a hüvelyváladékba oldódó elemek és vegyületek tekintetében helyettesíthetővé teszi a hüvelybiopsziát.

Jóllehet a cink és réz pontos transzport útvonalainak és mechanizmusainak megismerése a hüvelyi epiteliális szövetről vett cervicovaginális folyadékkal még további vizsgálatokat igényel, úgy tűnik, hogy összefüggés mutatható ki a cervicovaginális lavage és a hüvelyszövet alkotóelemeinek szintje között. Ezen feltevés alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a CO₂-lézer-kezelés által kiváltott extracelluláris mátrix regenerációja és javító mechanizmusai a hüvelyhámban fokozott szöveti cink koncentrációt igényelnek, így a CO₂-lézer-kezelés után kimutatható emelkedett CVL cink koncentráció ezt a megnövekedett cinkszükségletet tükrözi.

Kutatásunkat összefoglalva a CO₂-lézer-kezeléseket követően a CVL réz szintje nem, míg a cink szintje szignifikánsan emelkedett a második kezelést követően. A tény, hogy csak a cink szintje változott a mintákban felveti a cink nagyobb szerepét a szöveti remodellingben.

Vizsgálatunk eredmények tartjuk, hogy a még mindig nem kellő mértékben kutatott lézer-kezelés és általában a hüvelyi remodellációs folyamatok megismeréséhez új információt tudunk hozzáadni. Ugyanakkor a viszonylag kis mintaszám és a kontrollcsoport (sham treatment) hiánya gyengíti eredményeink értékét. Fentiek mellett tovább erősítettük azon elképzelést, hogy a CVL, mint mintavételi módszer a hüvelyfalat érintő elváltozások diagnosztikájában akár univerzálisan alkalmazott módszerré válhat.

Fontosnak tartjuk a GSM legújabb kezelési módszere közé tartozó mikroablatív CO₂-lézer-kezelésnek a cinkre és a rézre gyakorolt hatásának további kutatását, mely segíthet számos kismedencei kórkép patofiziológiájának megértésében.

A menopausalis genitourinális szindróma 2014-es bevezetése, az ezt életre hívó konszenzus konferencia jövőbelátásáról tanúskodik és egyben érzékenyen reagál az őt körülvevő társadalmi átalakulásokra: egyszerre öregszik a társadalom és nő a tartósan magas életminőség iránti igény. Ez a kettős hatás a XX. század második feléig feloldhatatlan ellentét volt, majd érezhetően megoldható problémává szelődött, nagyrészt köszönhetően az orvostudomány viharos fejlődésének is. Az új akadályok pedig új megoldásokat szülnek: új diagnózisok jönnek létre, melyek létrejöttükkor még talán nem kellően körülhatároltak, nem ismertek mélységeiben a kötődő patofiziológiai változások, következésképpen a pontos terápiás lehetőségek sem. A GSM esetén a képet színezi, hogy a terápiában szerepet kapó lézer-kezelés önmagában sem kutatott megfelelő mélységeiben.

Hazánkban a fent ismertetett társadalmi változásoknak a XXI. század első évtizedeiben lehetünk szemtanúi. Az elmúlt években ezért is került a GSM debreceni urogynekológiai kutatócsoport által végzett kutatások fókuszába. A GSM-mel foglalkozó tanulmányaink skálája a lézerkezelés laboratóriumi modelljétől és klinikai kutatásától a hüvelyfali cink transzport mechanizmusok kísérletes megismerésén át egészen a cink tartalmú hüvelygél sikeres alkalmazásáig terjed. Jelen kutatás egyfelől tovább szélesíti a közös munkák horizontját, másfelől részlegesen pótolja a teljes kép hiányosságait. A GSM kivizsgálásának egyszerűsítése, valamint az ultrahang gyártó világcégek kórkép iránti érzékenyítése egy lehetséges út a betegség szélesebb szakmai és társadalmi ismertsége felé. A hüvelyfali remodellációs folyamatok minél jobb megismerése pedig új távlatokat nyithat a GSM kezelésében.

Kutatási eredményeink igazolása és továbbgondolása kutatócsoportunk jövőbeli feladatai közé tartozik.

8. Az értekezés új tudományos eredményei

1. Elsőként írtuk le a strain elasztográfia segítségével a hüvelyfal elaszticitása és a hüvelyfali atrófia összefüggését.
2. Bevezettük az irodalomba az Elasztográfias Index fogalmát, mely vizsgálataink alapján jellemzi a hüvelyfal rugalmasságát.
3. Többszörös lineáris regressziós modell alapján meghatároztuk az Elasztográfias Index és az életkor, a hüvelyi maturációs index, valamint a hüvelyi atrófia jelenléte vagy hiánya közötti kapcsolatot.
4. Regressziós modellünkben bizonyítottuk, hogy az Elasztográfias Index előrejelzésében leginkább a hüvelyfali atrófia mutatkozik szignifikánsnak.
5. Eredményeink alapján a GSM egyik fő komponense, a vulvovaginális atrófia kimutatására új non-invazív, könnyen használható és széles körben elérhető diagnosztikus eszköz került bevezetésre.
6. Elsőként vizsgáltuk hüvelyi CO₂-lézer-kezelést követően a cervicovaginális lavage cink és réz tartalmának változását.
7. Bizonyítottuk, hogy hüvelyi CO₂-lézer-kezelést követően a cervicovaginális lavage cink szintje a kezelése során szignifikáns változáson megy keresztül, míg ugyanitt a réz szint nem mutat jelentős eltérést a kezeléseket követően.
8. Vizsgálataink új eredménnyel szolgáltak a több ülésben végzett hüvelyi CO₂-lézer-kezelés egyes kezelési epizódjai után a cervicovaginális lavage-ban létrejövő cink és réz szint változásáról is.

9. Kutatásunkban elsőként vizsgáltuk együttesen, egy kezelési csoportban a hüvelyi CO₂-lézer-kezelést kísérő objektív mérőszámnak tekinthető Hüvelyi Egészség Index és szubjektív mérőszámnak tekinthető Vizuális Analóg Skála változását a cervicovaginalis lavage cink és réz tartalmának változásával.
10. Eredményeink -összhangban a vizsgálatainkat megelőző kísérletek eredményeivel- a cink jelentős szerepét támasztják alá a hüvelyfal remodellációs folyamataiban.

9. Összefoglalás

A menopauzális genitourinális szindróma (genitourinary syndrome of menopause – GSM) vagy korábbi megnevezésén vulvovaginális atrófia (vulvovaginal atrophy – VVA) magába foglalja a szeméremtest, a hüvely és a húgycső összes rendellenességét és az ebből következő tüneteket, melyek a keringő ösztrogének és más szex szteroid hormonok szintjének csökkenése következtében jelentkeznek. A GSM/VVA nagymértékben befolyásolja a nők életminőségét és szexuális funkcióit, melynek gyakorisága a menopauza után 40-57%. Ezidáig nem fejlesztettek ki olyan ultrahang alapú képalkotó módszert, mely képes megjeleníteni a hüvelyi atrófiát.

A disszertációban összefoglalt egyik tanulmányunk a hüvelyi deformációs elasztográfia lehetséges felhasználási területeire fókuszál VVA-ban szenvedő nők esetén. Prospektív kohorsz klinikai vizsgálatunkban azt az eredményt kaptuk, hogy az elasztográfias index (EI), melyet azon vizsgált kilenc régió átlagos színértéke határoz meg, ahol a hüvelyfalak elasztográfias paramétereit mértük, szignifikánsan alacsonyabb volt a nem atrófiás csoportban, az atrófiás csoporthoz képest. Erős negatív korrelációt találtunk az EI és a hüvelyi atrófia között, azonban többszörös regressziós modellt használva csak az atrófia maradt statisztikailag szignifikáns az EI predikciója szempontjából. Összefoglalva, hüvelyi atrófiában szenvedő nők esetén a hüvely elaszticitása szignifikánsan csökkent az EI meghatározása alapján. Eredményeink arra utalnak, hogy a deformációs elasztográfia felhasználási területe kiterjedhet a hüvelyi atrófia diagnosztizálására is.

Munkacsoportunk vizsgálatai felölelik a GSM/VVA egyes kezelési modalitásait is. A közelmúltban számos publikáció számolt be vulvovaginális atrófia esetén a hüvely nyálkahártyájára jótékonyan ható hüvelyi lézer-kezelés kedvező hatásáról. Kidolgoztunk egy pilot-vizsgálatot, melynek célja a cervicovaginális lavage (CVL) cink- és rézszintjének

vizsgálata volt frakcionált CO₂-lézer-kezelést követően. Míg a cervicovaginális lavage réz szintje nem különbözött az egyes lézer-kezelések után, a cinkszintek szignifikánsan magasabbak voltak már a második kezelés után is. A cink szintek erőteljesebb változásai arra engednek következtetni, hogy a cink erősebb szerepet játszhat a szöveti remodellingben, mely a lézer-kezelés során megfigyelhető. A jövőben további vizsgálatok szükségesek a cink hüvelyfalat érintő szöveti remodellingben betöltött szerepét illetően.

10. Summary

The genitourinary syndrome of menopause (GSM), or previously vulvovaginal atrophy (VVA), includes all the abnormalities of the vulva, vagina, and urethra and consequent symptoms that appear as the result of decreased levels of circulating estrogens and other sex steroid hormone levels. GSM/VVA has a high impact on a woman's quality of life and sexual function, with a prevalence of 40% to 57% after menopause. To date, no sonographic technique has been developed to diagnose vaginal atrophy. In one of our studies that are summarized in this thesis, we focused on the possible value of vaginal strain elastography in women with VVA.

In our prospective cohort clinical study, we found that the Elastography Index (EI), which is defined by the average color score of the nine regions where the elastography parameters of the vaginal walls were measured, was significantly lower in nonatrophic group than in the atrophic group. We found a strong negative correlation between EI and vaginal atrophy, however, in the multiple regression model, only atrophy remained statistically significant for the prediction of EI. In conclusion, vaginal elasticity is significantly decreased in women with vaginal atrophy, measured by EI. Our results suggest that strain elastography might be useful in the diagnosis of vaginal atrophy.

Our work also focused on the therapy of GSM/VVA. Recently several publications reported on the beneficial effect of vaginal laser therapy on vaginal mucosa in VVA. We developed a pilot study aimed to investigate the zinc and copper levels of the cervicovaginal lavage (CVL) after fractional CO₂ laser treatment. While cervicovaginal lavage copper levels were not different after each laser treatment, zinc levels were significantly higher after the second treatment before returning to baseline values. The fact that zinc and not copper levels changed in the CVL, suggests that zinc may play a stronger role in the remodeling process observed with laser treatment. Further studies are required to explore zinc's role in the CVL.

11. Irodalomjegyzék

11.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke

References

1. Portman DJ, Gass ML, Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014 October 01;21(10):1063-8.
2. Papp Z. ed. *A Szülészet-Nőgyógyászat Tankönyve 2017*. (ISBN 978-963-331-418-0).
3. Palma F, Volpe A, Villa P, Cagnacci A. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas*. 2015;83:40-4.
4. Palacios S. Managing urogenital atrophy. *Maturitas*. 2009;63(4):315-8.
5. Levine KB, Williams RE, Hartmann KE. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause*. 2008 August 01;15(4 Pt 1):661-6.
6. Utian WH, Cleveland P. Biosynthesis and physiologic effects of estrogen and pathophysiologic effects of estrogen deficiency: A review. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1990 -08;32(4):391.
7. Goldstein I. Recognizing and Treating Urogenital Atrophy in Postmenopausal Women. *Journal of women's health (Larchmont, N.Y.)*. 2010 Mar;19(3):425-32.
8. De Landsheere L, Munaut C, Nusgens B, Maillard C, Rubod C, Nisolle M, et al. Histology of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse: a literature review. *Int Urogynecol J*. 2013 May 07;24(12):2011-20.
9. Kurman RJ (ed) (2002) *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. , Springer.
10. Haimovich S, López-Yarto M, Urresta Ávila J, Saavedra Tascón A, Hernández JL, Carreras Collado R. Office Hysteroscopic Laser Enucleation of Submucous Myomas without Mass Extraction: A Case Series Study. *BioMed research international*. 2015 May 18;2015:905204-5.
11. Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, Alexiades M, Alinsod R, Bader A, et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: Consensus and controversies. *Lasers in surgery and medicine*. 2017 Feb;49(2):137-59.
12. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause (New York, N.Y.)*. 2007 May;14(3):357-69.

13. Cardozo L, Bachmann G, Mcclish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee*1. *Obstetrics & Gynecology*. 1998 - 10;92(4):722.
14. De Landsheere L, Munaut C, Nusgens B, Maillard C, Rubod C, Nisolle M, et al. Histology of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse: a literature review. *Int Urogynecol J*. 2013 May 07;24(12):2011-20.
15. Bochicchio B, Pepe A, Tamburro AM. Investigating by CD the molecular mechanism of elasticity of elastomeric proteins. *Chirality (New York, N.Y.)*. 2008 Sep;20(9):985-94.
16. Ottesen B, Fahrenkrug J. Vasoactive intestinal polypeptide and other preprovasoactive intestinal polypeptide-derived peptides in the female and male genital tract: Localization, biosynthesis, and functional and clinical significance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1995 -05;172(5):1615.
17. Nappi RE, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2014 Feb;17(1):3-9.
18. Bradshaw HB, Berkley KJ. Estrogen replacement reverses ovariectomy-induced vaginal hyperalgesia in the rat. *Maturitas*. 2002;41(2):157.
19. Willhite LA, O'Connell MB. Urogenital Atrophy: Prevention and Treatment. *Pharmacotherapy*. 2001 Apr;21(4):464-80.
20. Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology*. 2003 -10;62(4):45.
21. L uthje P, Lind en Hirschberg A, Brauner A. Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract. *Maturitas*. 2013;77(1):32-6.
22. Kim H, Kang S, Chung Y, Kim J, Kim M. The Recent Review of the Genitourinary Syndrome of Menopause. *Journal of menopausal medicine*. 2015 Aug;21(2):65-71.
23. van Geelen JM, van de Weijer, P. H. M, Arnolds HT. Urogenital Symptoms and Resulting Discomfort in Non-Institutionalized Dutch Women Aged 50–75 Years. *Int Urogynecol J*. 2000 Jan;11(1):9-14.
24. Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, Wells E. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *Maturitas*. 2004;49(4):292-303.
25. Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, Abraham L, Gupta K, Fihn SD. Predictors of urinary tract infection after menopause: A prospective study. *The American journal of medicine*. 2004;117(12):903-11.
26. Valadares A, Pinto-Neto A, Conde D, Sousa M, Osis M, Costa-Paiva L. A population-based study of dyspareunia in a cohort of middle-aged Brazilian women. *Menopause (New York, N.Y.)*. 2008 Dec;15(6):1184-90.

27. Yesiltepe Oskay U, Kizilkaya Beji N, Yalcin O. From the 1 Department of Obstetric and Gynecologic Nursing, Florence Nightingale College of Nursing, and the.
28. Lansdown AB. Zinc in the healing wound. *Lancet*. 1996 Mar 16;347(9003):706-7. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90072-0. PMID: 8601997.
29. Prasad AS. Clinical, biochemical and pharmacological role of zinc. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 1979;19(1):393-426.
30. Collins N. Zinc supplementation: yea or nay? *Adv Skin Wound Care*. 2003 Sep-Oct;16(5):226-30. doi: 10.1097/00129334-200309000-00011. PMID: 14581813.
31. Maywald M, Rink L. Zinc homeostasis and immunosenescence. *Journal of trace elements in medicine and biology*. 2015 Jan;29:24-30.
32. Lin SY, Tee YT, Ng SC, Chang H, Lin P, Chen GD. Changes in the extracellular matrix in the anterior vagina of women with or without prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2007 January 01;18(1):43-8.
33. Prasad AS. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*. 2008 May;14(5-6):353-7.
34. Taneja SK, Kaur R. Pathology of ovary, uterus, vagina and gonadotrophs of female mice fed on Zn-deficient diet. *Indian J Exp Biol*. 1990 November 01;28(11):1058-65.
35. Takacs P, Jaramillo S, Zhang Y, Datar R, Williams A, Olczyk J, et al. The Effects of PPAR δ Agonist and Zinc on Ovariectomized Rats' Vagina. *Female pelvic medicine & reconstructive surgery*. 2013 May;19(3):126-31.
36. Takacs P, Zhang Y, Candiotti K, Jaramillo S, Medina CA. Effects of PPAR-delta agonist and zinc on vaginal smooth muscle cells collagen and tropoelastin production. *Int Urogynecol J*. 2012 May 11;23(12):1775-9.
37. Takacs P, Kozma B, Erdodi B, Jakab A, Larson K, Poka R. Zinc-containing Vaginal Moisturizer Gel Improves Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms: A Pilot Study. *Journal of menopausal medicine*. 2019 Apr;25(1):63-8.
38. Fenyvesi F, Váradi J, Fehér P, Bácskay I, Vecsernyés M, Sipos A, et al. Biocompatibility and zinc release testing of a zinc-containing vaginal gel. *Menopause (New York, N.Y.)*. 2020 Feb;27(2):143-9.
39. Takacs P, Damjanovich P, Sipos AG, Kozma B. The effect of oral zinc supplementation on cervicovaginal lavage fluid zinc level. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*. 2020 May;248:106-9.
40. Meisels A. The maturation value. *Acta Cytol*. 1967 Jul-Aug;11(4):249. PMID: 5233434.
41. Capewell AE, McIntyre MA, Elton RA. Post-menopausal Atrophy in Elderly Women: Is a Vaginal Smear Necessary for Diagnosis? *Age and ageing*. 1992 Mar;21(2):117-20.

42. Weber MA, Limpens J, Roovers, J. P. W. R. Assessment of vaginal atrophy: a review. *Int Urogynecol J*. 2015;26(1):15-28.
43. McEndree B (1999) Clinical application of the vaginal maturation index. *Nurse Pract* 24:48, 51-2, 55-6.
44. Stika CS. Atrophic vaginitis. *Dermatologic therapy*. 2010 Sep;23(5):514-22.
45. Nilsson K, Risberg B, Heimer G. The vaginal epithelium in the postmenopause--cytology, histology and pH as methods of assessment. *Maturitas*. 1995 January 01;21(1):51-6.
46. Huang A, Gregorich S, Kuppermann M, Nakagawa S, Van Den Eeden S, Brown J, et al. Day-to-Day Impact of Vaginal Aging questionnaire: a multidimensional measure of the impact of vaginal symptoms on functioning and well-being in postmenopausal women. *Menopause (New York, N.Y.)*. 2015 Feb;22(2):144-54.
47. Greendale GA, Zibecchi L, Petersen L, Ouslander JG, Kahn B, Ganz PA. Development and validation of a physical examination scale to assess vaginal atrophy and inflammation. *Climacteric*. 1999 September 01;2(3):197-204.
48. Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas*. 1995 December 01;22 Suppl:S1-5.
49. Bachmann GA, Notelovitz M, Kelly SJ, Thompson C, Owens A. (1992) Long-term non-hormonal treatment of vaginal dryness. *Clin Pr. Sex*. 8:3-8.
50. Perino A, Calligaro A, Forlani F, Tiberio C, Cucinella G, Svelato A, et al. Vulvo-vaginal atrophy: A new treatment modality using thermo-ablative fractional CO2 laser. *Maturitas*. 2014;80(3):296-301.
51. Johnston WL. The role of static and motion palpation in structural diagnosis. *J Am Osteopath Assoc*. 1975 Dec;75(4):421-4. PMID: 1044298.
52. Sarvazyan A, Hall TJ, Urban MW, Fatemi M, Aglyamov SR, Garra BS. An Overview of Elastography-An Emerging Branch of Medical Imaging. *Current medical imaging reviews*. 2011 Nov;7(4):255-82.
53. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging*. 1991 Apr;13(2):111-34.
54. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics*. 2017 Mar 7;7(5):1303-29.
55. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagn Interv Imaging*. 2013 May 01;94(5):487-95.
56. Nightingale K. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging: A Review. *Current medical imaging reviews*. 2011 Nov;7(4):328-39.

57. Garra BS. Elastography: history, principles, and technique comparison. *Abdom Imaging*. 2015 April 01;40(4):680-97.
58. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 1: Basic Principles and Technology. *Ultraschall in Med*. 2013;34(02):169.
59. Manchanda S, Vora Z, Sharma R, Hari S, Das CJ, Kumar S, et al. Quantitative Sonoelastographic Assessment of the Normal Uterus Using Shear Wave Elastography: An Initial Experience. *J Ultrasound Med*. 2019 December 01;38(12):3183-9.
60. Thomas A, MD, Kümmel S, MD, Gemeinhardt O, Fischer T, MD. Real-Time Sonoelastography of the Cervix: Tissue Elasticity of the Normal and Abnormal Cervix. *Academic radiology*. 2007;14(2):193-200.
61. Palmeri ML, Feltovich H, Homyk AD, Carlson LC, Hall TJ. Evaluating the feasibility of acoustic radiation force impulse shear wave elasticity imaging of the uterine cervix with an intracavity array: a simulation study. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2013 October 01;60(10):2053-64.
62. Lu R, Xiao Y, Liu M, Shi D. Ultrasound Elastography in the Differential Diagnosis of Benign and Malignant Cervical Lesions. *Journal of ultrasound in medicine*. 2014 Apr;33(4):667-71.
63. Stoelinga B, Hehenkamp WJ, Brolmann HA, Huirne JA. Real-time elastography for assessment of uterine disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 February 01;43(2):218-26.
64. Zhang M, Wasnik AP, Masch WR, Rubin JM, Carlos RC, Quint EH, et al. Transvaginal Ultrasound Shear Wave Elastography for the Evaluation of Benign Uterine Pathologies: A Prospective Pilot Study. *J Ultrasound Med*. 2019 Jan;38(1):149-55.
65. Herek D, Karabulut A, Agladioglu K. Usefulness of transabdominal real-time sonoelastography in the evaluation of ovarian lesions: preliminary results. *British journal of radiology*. 2016 Sep;89(1065):20160173.
66. Xie M, Zhang X, Zhan J, Hua K. Application of real-time ultrasound elastography for discrimination of low- and high-grade serous ovarian carcinoma. *J Ultrasound Med*. 2013 Feb;32(2):257-62.
67. Xie M, Zhang X, Jia Z, Ren Y, Wang W. Elastography, a sensitive tool for the evaluation of neoadjuvant chemotherapy in patients with high-grade serous ovarian carcinoma. *Oncology letters*. 2014 Oct;8(4):1652-6.
68. Batur A, Yavuz A, Ozgokce M, Bora A, Bulut MD, Arslan H, et al. The utility of ultrasound elastography in differentiation of endometriomas and hemorrhagic ovarian cysts. *J Med Ultrasonics*. 2016 Feb 15;43(3):395-400.
69. Xie M, Feng Y, Zhang X, Hua K, Ren Y, Wang W. Evaluation of pelvic floor muscle by transperineal elastography in patients with deep infiltrating endometriosis: preliminary observation. *J Med Ultrasonics*. 2018 Oct 25;46(1):123-8.

70. Schiffmann ML, Schäfer SD, Schüring AN, Kiesel L, Sauerland C, Götte M, et al. Importance of Transvaginal Ultrasound Applying Elastography for Identifying Deep Infiltrating Endometriosis – A Feasibility Study. *Ultraschall in Med.* 2014 -07-11;35(06):561.
71. Xie M, Zhang X, Zhan J, Ren Y, Wang W. Potential Role of Strain Elastography for Detection of the Extent of Large-Scar Endometriosis. *Journal of ultrasound in medicine.* 2013 Sep;32(9):1635-42.
72. Wozniak S, Czuczwar P, Szkodziak P, Wozniakowska E, Milart P, Paszkowski M, et al. Elastography Improves the Accuracy of Ultrasound in the Preoperative Assessment of abdominal wall endometriosis. *Ultraschall in der Medizin.* 2015 Dec;36(6):623-9.
73. G S, I M, A B, R Bokor, N C, J R. Usefulness of transvaginal strain elastography in the diagnosis of deep infiltrating endometriosis in the posterior compartment. *Australas J Ultrasound Med.* 2019 Aug 9;22(3):228.
74. Kreutzkamp JM, Schafer SD, Amler S, Strube F, Kiesel L, Schmitz R. Strain Elastography as a New Method for Assessing Pelvic Floor Biomechanics. *Ultrasound Med Biol.* 2017 Apr;43(4):868-72.
75. Masslo K, Mollers M, de Murcia KO, Klockenbusch W, Schmitz R. New Method for Assessment of Levator Avulsion Injury: A Comparative Elastography Study. *J Ultrasound Med.* 2019 May;38(5):1301-7.
76. Xie M, Zhang X, Liu J, Ding J, Ren Y, Hua K. Evaluation of levator ani with no defect on elastography in women with POP. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Jun 15;8(6):10204-12.
77. Xie M, Zhang X, Zhang X, Wang W, Hua K. Can we evaluate the levator ani after Kegel exercise in women with pelvic organ prolapse by transperineal elastography? A preliminary study. *J Med Ultrason (2001).* 2018 Jul;45(3):437-41.
78. Du L, Zhang LH, Zheng Q, Xie HN, Gu YJ, Lin MF, et al. Evaluation of Cervical Elastography for Prediction of Spontaneous Preterm Birth in Low-Risk Women: A Prospective Study. *J Ultrasound Med.* 2019 Oct 18.
79. Oturina V, Hammer K, Mollers M, Braun J, Falkenberg MK, de Murcia KO, et al. Assessment of cervical elastography strain pattern and its association with preterm birth. *J Perinat Med.* 2017 Nov 27;45(8):925-32.
80. Hernandez-Andrade E, Garcia M, Ahn H, Korzeniewski SJ, Saker H, Yeo L, et al. Strain at the internal cervical os assessed with quasi-static elastography is associated with the risk of spontaneous preterm delivery at ≤ 34 weeks of gestation. *Journal of perinatal medicine.* 2015 Nov 01;43(6):657-66.
81. Londero AP, Schmitz R, Bertozzi S, Driul L, Fruscalzo A. Diagnostic accuracy of cervical elastography in predicting labor induction success: a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med.* 2016 Mar;44(2):167-78.

82. Cimsit C, Yoldemir T, Akpınar IN. Shear wave elastography in placental dysfunction: comparison of elasticity values in normal and preeclamptic pregnancies in the second trimester. *J Ultrasound Med.* 2015 Jan;34(1):151-9.
83. Karaman E, Arslan H, Cetin O, Sahin HG, Bora A, Yavuz A, et al. Comparison of placental elasticity in normal and pre-eclamptic pregnant women by acoustic radiation force impulse elastosonography. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016 Nov;42(11):1464-70.
84. Yuksel MA, Kilic F, Kayadibi Y, Alici Davutoglu E, Imamoglu M, Bakan S, et al. Shear wave elastography of the placenta in patients with gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol.* 2016 Jul;36(5):585-8.
85. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol.* 2015 May;41(5):1126-47.
86. Havre RF, Elde E, Gilja OH, Odegaard S, Eide GE, Matre K, et al. Freehand real-time elastography: impact of scanning parameters on image quality and in vitro intra- and interobserver validations. *Ultrasound Med Biol.* 2008 October 01;34(10):1638-50.
87. Ádám L, Attila J. *Menopauzális Medicina.* 1st ed. Budapest, Hungary: Oriold; 2021.
88. Bachman GA, Goldstein SR, Kingsberg SA, Liu JH. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause (New York, N.Y.).* 2013 Sep;20(9):888-902.
89. Gandhi J, Chen A, Dagur G, Suh Y, Smith N, Cali B, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2016 Dec;215(6):704-11.
90. Lee Y, Hyun HC, Jae WK, Park N, Song Y, Kang S. Vaginal pH-Balanced Gel for the Control of Atrophic Vaginitis Among Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and gynecology (New York. 1953).* 2011;117(4):922-7.
91. Johnston CW. A Review of Risk Management: Clinical, Ethical, & Legal Guidelines for Successful Practice. *The American Journal of Family Therapy.* 2010 Apr 30;38(3):277-8.
92. Pitkin J, Rees M. Urogenital atrophy. *Menopause international.* 2008 Sep;14(3):136-7.
93. J Suckling, A Lethaby, R Kennedy. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women (Cochrane Review). *Climacteric : the journal of the International Menopause Society.* 2004 Dec 01;7(4):419.
94. Cardozo L, Bachmann G, Mcclish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee*1. *Obstetrics & Gynecology.* 1998 - 10;92(4):722.
95. Brockie J. Managing menopausal symptoms: hot flushes and night sweats. *Nurs Stand.* 2013 Nov 20-26;28(12):48-53. doi: 10.7748/ns2013.11.28.12.48.e8067. PMID: 24251515.

96. Anderson GL. Effects of Estrogen Plus Progestin on Gynecologic Cancers and Associated Diagnostic Procedures The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003 Oct 01,;290(13):1739.
97. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause (New York, N.Y.)*. 2017 Jun 22,;24(7):728-53.
98. Guthrie J, Dennerstein L, Taffe J, Lehert P, Burger H. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2004 Dec;7(4):375-89.
99. Rahn D, Carberry C, Sanses T, Mamik M, Ward R, Meriwether K, et al. Vaginal Estrogen for Genitourinary Syndrome of Menopause: A Systematic Review. *Obstetrics and gynecology (New York. 1953)*. 2014 Dec;124(6):1147-56.
100. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane library*. 2016 Aug 31,;2016(11):CD001500.
101. Paton DM. Ospemifene for the treatment of dyspareunia in postmenopausal women. *Drugs Today (Barc)*. 2014 May 01;50(5):357-64.
102. Constantine G, Goldstein S, Archer D. Endometrial safety of ospemifene: results of the phase 2/3 clinical development program. *Menopause (New York, N.Y.)*. 2015 Jan;22(1):36-43.
103. Gennari L. Lasofoxifene, a new selective estrogen receptor modulator for the treatment of osteoporosis and vaginal atrophy. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2009 Sep 01,;10(13):2209-20.
104. McClung M, Siris E, Cummings S, Bolognese M, Ettinger M, Moffett A, et al. Prevention of bone loss in postmenopausal women treated with lasofoxifene compared with raloxifene. *Menopause (New York, N.Y.)*. 2006 May;13(3):377-86.
105. Kagan R. The Tissue Selective Estrogen Complex: A Novel Approach to the Treatment of Menopausal Symptoms. *Journal of women's health (Larchmont, N.Y. 2002)*. 2012 Sep 01,;21(9):975-81.
106. Komm BS, Mirkin S, Jenkins SN. Development of conjugated estrogens/bazedoxifene, the first tissue selective estrogen complex (TSEC) for management of menopausal hot flashes and postmenopausal bone loss. *Steroids*. 2014 Nov 15,;90:71-81.
107. Al-Saqi SH, Uvnäs-Moberg K, Jonasson AF. Intravaginally applied oxytocin improves post-menopausal vaginal atrophy. *Post reproductive health*. 2015 Sep;21(3):88-97.
108. Labrie F, Archer DF, Portman D. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy. *Maturitas*. 2015;82(3):315-6.
109. González Isaza P, Jaguszewska K, Cardona JL, Lukaszuk M. Long-term effect of thermoablative fractional CO2 laser treatment as a novel approach to urinary incontinence

management in women with genitourinary syndrome of menopause. *Int Urogynecol J*. 2017 May 18;29(2):211-5.

110. Einstein A. Zur Quantentheorie der Strahlung. *Phys. Zeitschrift*. 1917(18):121-8.

111. Maiman, T. H. (1960). Stimulated Optical Radiation in Ruby. , 187(4736), 493–494. doi:10.1038/187493a0.

112. Riggs K, MD, Keller M, MD, Humphreys TR, MD. Ablative laser resurfacing: high-energy pulsed carbon dioxide and erbium:yttrium-aluminum-garnet. *Clinics in dermatology*. 2007;25(5):462-73.

113. Orazio Svelto. *Principles of Lasers*. Springer; 1998.

114. Fuller TA. The physics of surgical lasers. *Lasers Surg Med*. 1980;1(1):5-14.

115. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science*. 1983 April 29;220(4596):524-7.

116. Tierney EP, Kouba DJ, Hanke CW. Review of Fractional Photothermolysis: Treatment Indications and Efficacy. *Dermatologic surgery*. 2009 Oct;35(10):1445-61.

117. Prignano F, Campolmi P, Bonan P, Ricceri F, Cannarozzo G, Troiano M, et al. Fractional CO2 laser: a novel therapeutic device upon photobiomodulation of tissue remodeling and cytokine pathway of tissue repair. *Dermatol Ther*. 2009 November 01;22 Suppl 1:8.

118. Orringer JS, Kang S, Johnson TM, Karimipour DJ, Hamilton T, Hammerberg C, et al. Connective Tissue Remodeling Induced by Carbon Dioxide Laser Resurfacing of Photodamaged Human Skin. *Archives of dermatology (1960)*. 2004 Nov 01;140(11):1326-32.

119. Zerbinati N, Serati M, Origoni M, Candiani M, Iannitti T, Salvatore S, et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci*. 2014 Nov 20;30(1):429-36.

120. Persu C, Chapple CR, Cauni V, Gutue S, Geavlete P. Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP-Q) - a new era in pelvic prolapse staging. *J Med Life*. 2011 March 01;4(1):75-81.

121. Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas M, Tsiveleka A, Salvatore S, Athanasiou S. Microablative fractional CO2 laser for the genitourinary syndrome of menopause: power of 30 or 40 W? *Lasers Med Sci*. 2017 Aug 02;32(8):1865-72.

122. Bump RC, Mattiasson A, Bø K, Brubaker LP, Delancey JOL, Klarskov P, et al. The Standardization of Terminology of Female Pelvic Organ Prolapse and Pelvic Floor Dysfunction. *Textbook of Female Urology and Urogynecology, Third Edition*. 2010 -07-15:1113.

123. Bachmann G, Notelovitz M, Kelly S, Thompson C, Owens A. Long-term nonhormonal treatment of vaginal dryness. *Clin Pract Sexuality* 1992;8:3-8.

124. Hwang HS, Sohn IS, Kwon HS. Imaging Analysis of Cervical Elastography for Prediction of Successful Induction of Labor at Term. *Journal of ultrasound in medicine*. 2013 Jun;32(6):937-46.
125. Xie M, Zhang X, Yu M, Wang W, Hua K. Evaluation of the Cervix After Cervical Conization by Transvaginal Elastography. *J Ultrasound Med*. 2018 May;37(5):1109-14.
126. Manchanda S, Vora Z, Sharma R, Hari S, Das CJ, Kumar S, et al. Quantitative Sonoelastographic Assessment of the Normal Uterus Using Shear Wave Elastography: An Initial Experience. *Journal of ultrasound in medicine*. 2019 Dec;38(12):3183-9.
127. O'Hara S, Zelesco M, Sun Z. Shear Wave Elastography on the Uterine Cervix: Technical Development for the Transvaginal Approach. *J Ultrasound Med*. 2019 April 01;38(4):1049-60.
128. Chen L, Low LK, DeLancey JO, Ashton-Miller JA. In vivo estimation of perineal body properties using ultrasound quasistatic elastography in nulliparous women. *J Biomech*. 2015 June 25;48(9):1575-9.
129. Qian M, Su C, Jiang D, Yu G. Application of Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for Diagnosis of Female Bladder Neck Obstruction. *J Ultrasound Med*. 2016 Jun;35(6):1233-9.
130. Gachon B, Nordez A, Pierre F, Fradet L, Fritel X, Desseauve D. In vivo assessment of the levator ani muscles using shear wave elastography: a feasibility study in women. *Int Urogynecol J*. 2019 Jul;30(7):1179-86.
131. Kozma B, Póka R, Sipos A, Ács N, Takács P. A hüvelyi CO₂-lézer-kezelés rövid távú hatásai a menopausalis genitourinalis szindróma tüneteire. *Orvosi hetilap*. 2019 Oct;160(41):1617-22.
132. Fistončić N, Fistončić I, Guštek ŠF, Turina ISB, Marton I, Vižintin Z, et al. Minimally invasive, non-ablative Er:YAG laser treatment of stress urinary incontinence in women—a pilot study. *Lasers Med Sci*. 2016 Feb 09;31(4):635-43.
133. Perino A, Cucinella G, Gugliotta G, et al. Is vaginal fractional CO₂ laser treatment effective in improving overactive bladder symptoms in post-menopausal patients? Preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20: 2491–2497.
134. Behnia-Willison F, Sarraf S, Miller J, Mohamadi B, Care AS, Lam A, et al. Safety and long-term efficacy of fractional CO₂ laser treatment in women suffering from genitourinary syndrome of menopause. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*. 2017 Jun;213:39-44.
135. Tengrup I, Ahonen J, Zederfeldt B. Influence of zinc on synthesis and the accumulation of collagen in early granulation tissue. *Surg Gynecol Obstet*. 1981;152(3):323–6.
136. Fernandez-Madrid F, Prasad AS, Oberleas D. Effect of zinc deficiency on nucleic acids, collagen, and noncollagenous protein of the connective tissue. *J Lab Clin Med*. 1973;82(6):951–61.

137. Kelkar MA, Khar SK, Mandakhot VM. Studies on antepartum prolapse of the vagina in buffalo—plasma trace element concentrations. *Arch Exp Veterinarmed.* 1989;43(2):315–8.
138. Taneja SK, Kaur R. Pathology of ovary, uterus, vagina and gonadotrophs of female mice fed on Zn-deficient diet. *Indian J Exp Biol.* 1990;28(11):1058–65.
139. O'Dell BL, Hardwick BC, Reynolds G, Savage JE. Connective tissue defect in the chick resulting from copper deficiency. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1961;108:402–5.
140. Rucker RB, Parker HE, Rogler JC. The effects of copper on collagen cross-linking. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1969;34(1):28.
141. Rucker RB, Riggins RS, Laughlin R, Chan MM, Chen M, Tom K. Effects of nutritional copper deficiency on the biomechanical properties of bone and arterial elastin metabolism in the chick. *The Journal of nutrition.* 1975 Aug;105(8):1062-70.
142. Androletti L, Gresenguet G, Chomont N, Matta M, Quiniou Y, Si-Mohamed A, et al. Comparison of Washing and Swabbing Procedures for Collecting Genital Fluids To Assess Shedding of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) RNA in Asymptomatic HIV-1-Infected Women. *Journal of Clinical Microbiology.* 2003 Jan 01,;41(1):449-52.
143. Churchman SA, Moss JA, Baum MM. Accurate measurement of female genital tract fluid dilution in cervicovaginal lavage samples. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences.* 2016 Apr 01,;1017-1018:75-81.
144. Böhler K, Meisinger V, Klade H, Reinhaller A. Zinc levels of serum and cervicovaginal secretion in recurrent vulvovaginal candidiasis. *Genitourinary Medicine.* 1994 Oct;70(5):308-10.
145. Liu J, Sun H, Wang X, Yu Q, Li S, Yu X, et al. Increased exosomal microRNA-21 and microRNA-146a levels in the cervicovaginal lavage specimens of patients with cervical cancer. *International Journal of Molecular Sciences.* 2014 Jan 08,;15(1):758-73.

11.2. Az értekezés alapjául szolgáló és egyéb közlemények 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/102/2022.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Pákozdy Krisztina
Doktori Iskola: Táplálkozás- és Élelmiszertudományi Doktori Iskola. Táplálkozástudományi Doktori Program

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Sipos, A. G., **Pákozdy, K.**, Jäger, S., Larson, K., Takács, P., Kozma, B.: Fractional CO2 laser treatment effect on cervicovaginal lavage zinc and copper levels: a prospective cohort study. *BMC Womens Health*. 21 (1), 235, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12905-021-01379-1>
IF: 2.809 (2020)
2. **Pákozdy, K.**, Sipos, A. G., Bombicz, M., Lampé, R., Póka, R., Takács, P., Kozma, B.: Vaginal elasticity is significantly decreased in vaginal atrophy. *Menopause*. 27 (12), 1420-1424, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001673>
IF: 2.953

További közlemények

3. Kozma, B., **Pákozdy, K.**, Lampé, R., Berényi, E., Takács, P.: Ultrahang-elasztográfia alkalmazásának lehetőségei a szülészet-nőgyógyászatban. *Orv. hetil.* 162 (18), 690-695, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2021.32094>
IF: 0.54 (2020)

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 6,302

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 5,762

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

Debrecen, 2022.02.28.



12. Tárgyszavak

- elasztográfia
- CO₂-lézer-kezelés
- hüvelyi atrófia
- medencefenék diszfunkció
- hüvelyi lézerkezelés
- menopausális genitourinális szindróma

-
- elastography
 - CO₂ laser
 - vaginal atrophy
 - pelvic floor dysfunctions
 - vaginal laser treatment
 - genitourinary syndrome of menopause

13. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm témavezetőmnek, Dr. Kozma Bence adjunktus Úrnak, hogy az elmúlt években támogatásával és iránymutatásával bevezetett a tudományos életbe. Javasolataival, instrukcióival és mindenkorai segítségével nagyban hozzájárult szakmai és tudományos szemléletem formálódásához. A jövőben ezen tanulmányaimra alapozva igyekszem megfelelni és folytatni a közös munkát.

Köszönöm Dr. Takács Péter Professor Úrnak az elmúlt évek közös munkáját, szakmai és tudományos támogatást. Kutatásaink tudományos alapjai Professor Úr munkásságához köthetők, ugyanígy vizsgálataink anyagi feltételnek biztosításában is jelentős szerepe volt.

Köszönettel tartozom a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet igazgatójának Dr. Krasznai Zoárd Tanár Úrnak, hogy támogatásával lehetőségem volt a megkezdett tudományos munkát folytatni.

Köszönöm a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet korábbi igazgatójának Dr. Lampé Rudolf Tanár Úrnak, hogy támogatta kutatómunkánk indulását.

Köszönöm Dr. Bacskó György osztályvezető főorvos Úrnak, hogy a kórházi munka mellett lehetőséget biztosított tudományos munkámra is.

Köszönöm a Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika és a Kenézy Campus minden munkatársának, kollégáimnak, akik segítségükkel hozzájárultak a munka létrejöttéhez és szakmai fejlődésemhez.

Külön köszönöm családomnak, hogy megértően viselték a munkára szánt időt.

14. Függetlenség