

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

A női kismedencei süllyedéses kórképek és a stressz inkontinencia
hátterének vizsgálata

Dr. Kozma Bence

Témavezető: Prof. Dr. Takács Péter



DEBRECENI EGYETEM

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2019

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke	3
2. Bevezetés.....	5
3. Irodalmi áttekintés	6
3.1. Epidemiológia	6
3.1.1. Vizelet inkontinencia.....	6
3.1.2. Kismedencei süllyedés (Pelvic Organ Prolapse - POP).....	6
3.2. A medencefenék diszfunkcióinak okai	7
3.2.1. Rasz.....	7
3.2.2. Életkor	8
3.2.3. Családi halmozódás és genetikai meghatározottság	8
3.2.4. Várandósság és szülés.....	9
3.2.5. Constipatio	10
3.2.6. Obezitás.....	10
3.2.7. Dohányzás	10
3.2.8. Menopauzális hormonpótlás	11
3.3. A stresszinkontinencia és a kismedencei süllyedés pathofiziológiája.....	11
3.3.1. A női kontinencia anatómiai háttere	12
3.3.2. A hüvelyfal szöveti összetétele	14
3.3.3. A női kontinencia mechanizmusa	18
3.4. A stresszinkontinencia és a kismedencei süllyedés kivizsgálása	19
3.4.1. A stressz inkontinencia kivizsgálása	19
3.4.2. A kismedencei süllyedés kivizsgálása.....	22
3.5. A stressz inkontinencia és a kismedencei süllyedés kezelésének nem sebészi lehetőségei	26
3.5.1. Lézer terápia	28
4. Célkitűzések.....	29
5. Betegadatok és módszerek	30
5.1. Hőhatás vizsgálata a hüvelyfali simaizomsejtek elasztin és kollagén termelésére	30

5.1.1. A hüvelyi simaizomsejtek izolálása és jellemzése.....	30
5.1.2. 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay	31
5.1.3. Fastin Assay Elastin kimutatásához	31
5.1.4. Sircol Kollagén Assay	32
5.1.5. Speciális számítások és statisztikai feldolgozás	33
5.2. Levator-urethra távolság (LUG) meghatározása transperinealis 3D ultrahanggal és a különböző típusú kismedencei prolapszusok összefüggésének vizsgálata	33
5.2.1. Betegcsoport	33
5.2.2. A kismedencei süllyedés mértékének megállapítása	34
5.2.3. A LUG mérése 3D Transperineális Tomografikus Ultrahang vizsgálattal	34
5.2.4. Speciális számítások és statisztikai feldolgozás	35
6. Eredmények.....	37
6.1. Hőhatás vizsgálata a hüvelyfali simaizomsejtek elasztin és kollagén termelésére.....	37
6.2. Levator-urethra távolság (LUG) meghatározása transperinealis 3D ultrahanggal és a különböző típusú kismedencei prolapszusok összefüggésének vizsgálata	40
7. Megbeszélés	45
8. Az értekezés új tudományos eredményei	50
9. Összefoglalás	51
10. Summary	52
11. Irodalomjegyzék	53
11.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke	53
11.2. Az értekezés alapjául szolgáló és a további közlemények hitelesített listája	60
12. Tárgyszavak	62
13. Köszönetnyilvánítás.....	63
14. Függelék.....	64

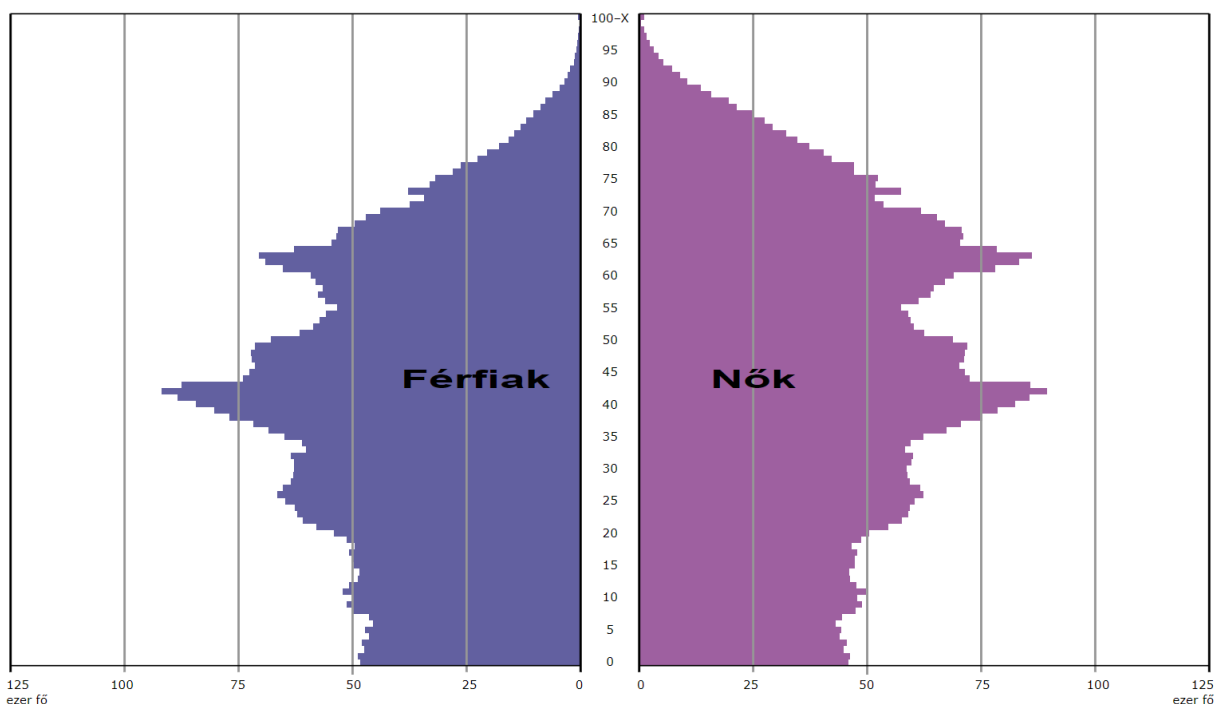
1. Rövidítések jegyzéke

KSH	Központi Statisztikai Hivatal
POP	pelvic organ prolapse
ICS	International Continence Society
NHANES	The National Health and Nutrition Examination Survey
SUI	stress urinary incontinence
WHI	Women's Health Initiative
MRI	magnetic resonance imaging - Mágneses magrezonancia képalkotás
CI	confidence interval – Konfidencia intervallum
ECM	extracelluláris mátrix
OR	odds ratio - esélyhányados
BMI	body mass index - testtömegindex
EPINCONT	Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag
GSM	genitourinary syndrome of menopause - Menopausalis Genitourinalis Szindróma
LUTS	lower urinary tract symptoms
HERS	Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study
RR	relative risk – relatív rizikó
ATFP	arcus tendineous fasciae pelvis
ECM	extracellularis mátrix
ROSE	Research On Stress Incontinence Etiology
MUCP	maximum urethral closing pressure – legnagyobb urethra zárási nyomás
POPQ	a medencefenéki szervek süllyedésének fokozata - Pelvic Organ Prolapse Quantification
MRI	magnetic resonance imaging - Mágnesesrezonancia-képalkotás
TUI	tomographic ultrasound imaging
LUG	levator-urethra gap - levator-urethra távolság
PFES	pelvic floor electrical stimulation – Medencefenéki elektromos stimuláció
FDA	(US) Food and Drug Administration - Az USA Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala

Er:YAG	Erbium YAG lézer
DMEM/F12	Dulbecco's Modified Eagle Medium: Nutrient Mixture F-12
FBS	fetal bovine serum
PBS	phosphate-buffered saline
PBA	Sodium phenylbutyrate
DAPI	4',6-Diamidine-2'-phenylindole dihydrochloride
SD	standard deviáció
NS	nem szignifikáns

2. Bevezetés

Magyarországon, hasonlóan a fejlett országok mutatóihoz, felgyorsult a népesség előregedési folyamata (1. ábra). A KSH adatai szerint 2018. január 1-jén száz gyermekre 130 időskorú (65 éves és idősebb) lakos jutott [1]. Ezzel összhangban nő a medencefeneket érintő kórképek prevalenciája. A medencefenék diszfunkciói magukban foglalják az alsó húgyútak működési zavarait, a kismedencei süllyedést (Pelvic Organ Prolapse – POP), a székletürítés zavarait, valamint a medencefenék funkcionális zavaraihoz köthető kismedencei fájdalmat és szexuális diszfunkciót. Ezen kórképek összesített élettartam prevalenciája a női populációban meghaladja az 50 százalékot [2]. A fejlett társadalmakat mindinkább jellemzi a tartósan magas egészséggel összefüggő életminőség iránti igény. Ezzel ellentétes azonban, hogy a felsorolt kórképek jelentős negatív hatással bírnak az életminőség tekintetében. Ez az ellentét azt eredményezi, hogy az érintett nők növekvő számban fordulnak szakellátáshoz medencefenékekkel összefüggő kórképek miatt.



1. ábra

Magyarország népességének száma nemek és életkor szerint 2018. január 1.

(forrás: KSH interaktív korfa, www.ksh.hu)

3. Irodalmi áttekintés

3.1. Epidemiológia

3.1.1. Vizelet inkontinencia

A Nemzetközi Kontinencia Társaság (International Continence Society – ICS) meghatározása szerint vizeletinkontinenciának nevezünk bármely akaratlan vizeletvesztést [3]. Thom és mtsai. 1998-ban 21 tanulmány adatait összegezve a vizeletinkontinencia prevalenciáját az idősebb nők körében 34 százaléknak, míg a középkorú és fiatal felnőtteknél 25 százaléknak találták [4]. Nygaard és mtsai. 2008-ban dolgozták fel a The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) adatait, ahol a legalább havi rendszerességgel előforduló vizeletinkontinencia prevalenciája 15,7 % volt [5]. Magyarországon az INKO Forum szervezésében 2001-ben országos felmérés történt a nők vizeletinkontinenciájának felmérésére több mint 35 000 felnőtt nő bevonásával: bár a megkérdezettek 56 %-ának voltak inkontinens panaszai, azonban mindösszesen 36 % vallotta magát inkontinensnek [6]. A prevalencia adatok feldolgozásánál elengedhetetlen a vizelet inkontinencia típusainak külön történő leírása. Az átfogó közlemények alapján a stressz inkontinencia (SUI – Stress Urinary Incontinence) prevalenciája 33 és 54 % között lehet, a késztetéses (urge) inkontinenciáé 12-16%, míg a kevert inkontinencia prevalenciája 19 – 50 % közé tehető [7]. Az átlagos, egy évre vonatkoztatott incidencia az Egyesült Államok 55 évnél fiatalabb populációjában 6,9 - 11,1 % és 13,8 % az 54 - 79 éves korosztályban [8, 9].

3.1.2. Kismedencei süllyedés (Pelvic Organ Prolapse - POP)

A vizeletinkontinenciához hasonlóan a POP meghatározása is eltérő az egyes közlésekben. Az ICS érvényes definíciója szerint kismedencei süllyedésben jelen van a mellső, a hátsó, vagy az apikális kompartment süllyedése közül legalább egy [10]. Azon tanulmányok, amelyekben a POP meghatározása csak a tünetek alapján történik a prevalenciát 2,9 % és 8 %

közé teszik az Egyesült Államokban [5, 11, 12]. Amennyiben a diagnózis felállításánál a csak a fizikális vizsgálatot vették figyelembe az 50 - 79 éves korosztályban az I., II., és III. stádiumú prolapszusok tekintetében a prevalencia 41.1 % volt [13, 14]. Igen kevés populációs méretű mintán alapuló adat áll rendelkezésünkre a POP incidenciájáról. A Women's Health Initiative (WHI) adataiból kiindulva az I-III stádiumú prolapszusok incidenciája a mellső kompartmentet tekintve 9,3/100 női életév, a hátsó kompartmentet tekintve 5,7/100 női életév, az apikális kompartmentet tekintve 1,5/100 női életév. Megjegyzendő, hogy terhesség és szülés után a nők mintegy 31 százalékának van II. stádiumú prolapszusa. Hüvelyi szülés után a nők 14 – 15 százalékában, míg császármetszés után 5 százalékában a cervix eléri vagy meghaladja a hymenális gyűrű vonalát.

3.2. A medencefenék diszfunkcióinak okai

A medencefenék diszfunkcióinak okai multifaktoriálisak, ugyanakkor igen nehéz az egyes okok relatív súlyának megítélése mind az egyén, mind a populáció tekintetében.

3.2.1. Rasz

A rassznak, mint predisponáló faktornak a szerepe a nagyszámú közlés ellenére sem írható le pontosan. Ezen megállapítás még annak ismeretében is megállja a helyét, hogy számos közlés a kaukázusi nők nagyobb kitétségét ismerteti a stressz inkontinencia [15-18], a tünetekkel járó prolapszusok [11, 14, 19], valamint a fekális inkontinencia [20] tekintetében. Thom és mtsai. részletesen elemezték a vizelet inkontinencia prevalenciáját a nagyobb rasszok és etnikai csoportok körében. Azt találták, hogy az vizelet inkontinencia minden fajtája a leggyakoribb a latin-amerikai nők körében (36%), majd a kaukázusi (30%), afro-amerikai (25%) és ázsiai nők (19%) következnek [15]. Fenner és mtsai. munkája alapján a stressz inkontinencia jelentősen gyakrabban fordul elő a kaukázusi populációban, mint az afro-amerikaiak körében (39% vs. 25%) [17]. Ugyanakkor egyes tanulmányok nem találtak különbséget a különböző

etnikai csoportok között [5]. Az ismertetett különbségek hátterének felderítésében ad támpontot Handa és mtsai. tanulmánya [13]. MRI vizsgálat során végzett mérésekből megállapították, hogy az afro-amerikaiakhoz képest a kaukázusi nők medencebemenete (*apertura pelvis superior*) és medencekimete (*apertura pelvis inferior*) szélesebb. Más vizsgálat során a kaukázusi nőkhöz képest az afro-amerikai nőknél teljes kismedencei kontrakció során 29 százalékkal magasabb átlagos urethra zárónyomást mértek [21].

3.2.2. Életkor

Az életkor előrehaladtával szignifikánsan nő a medencefenék diszfunkció gyakorisága. Prevalenciája a 20-39 éves nők körében 9,7% (95% CI, 7,8% - 11,7%), a 40-59 éves nők körében 26,5% (95% CI, 23,0% - 29,9%), a 60-79 éves nők körében 36,8% (95% CI, 32,0% - 41,6%), míg 80 év fölött 49,7% (95% CI, 40,3% - 59,1%) ($p < 0,001$) [5]. Ugyanezen vizsgálat alapján a vizelet inkontinencia prevalenciája a 40-59 éves női korosztályban 17%, 80 év fölött pedig 32%.

3.2.3. Családi halmozódás és genetikai meghatározottság

Azon epidemiológiai bizonyítékok közül, amelyek a családi előzményt rizikófaktorként értelmezik a medencefenék diszfunkció tekintetében, kiemelhető Lince és mtsai. tanulmánya, akik metaanalízisükben nyolc vizsgálat több mint ezer prolapsos beteg adatait elemezve jutottak arra a következtetésre, hogy a családi előzménnyel bíró betegek esetén nagyobb eséllyel alakul ki prolapszus a kontroll csoporthoz képest [22]. A témában folyó genomikai kutatások is megerősítik a genetikai predispozíció lehetőségét [23]. A génszintű vizsgálatok az elmúlt időszakban a kollagén és elasztin bioszintézisre, valamint az extracelluláris mátrix (ECM) változására összpontosítottak.

3.2.4. Várandósság és szülés

A nők élete folyamán a hüvelynek és a kismedence szerveinek komoly változásokon kell átesnie. Az egyik leglátványosabb biológiai adaptáció a kismedence, a kismedence izomzata és a vagina átalakulása a szülésre való felkészülésre, illetve szülés után a normális állapot visszanyerése. Bár a már szült nőknél leginkább maga a szülés tekinthető a legfőbb előzményi tényezőnek a medencefenék diszfunkció kialakulásában, azonban maga a várandósság is szerepet játszhat az elváltozások létrejöttében elsősorban a megemelkedett hasüregi nyomás és a kötőszövet megváltozásán keresztül. Szülés alatt a levator ani szignifikáns megnyúlást szenved, mely 10-25 százalékban izomsérüléshez vezet [24-26]. A levator izomkomplex traumája jelentheti az izom részleges vagy teljes leválását a medencecsonttól, illetve a hiatus urogenitalis körüli puborectalis izomrész mikrotraumáját, ezáltal a hiatus kitágulását („ballooning”) [27]. Levator sérülésre hajlamosító tényezők a hüvelyi szülés és a hüvelyi szülések száma [28] a magzat születési súlya [29] és a magzati fej mérete [30], a szülés második szakaszának elhúzódása [31], az idős anyai életkor [29] és az angolszász országokban bevett gyakorlatként alkalmazott fogóműtét [32]. Növekvő adat van tehát arra vonatkozóan, hogy a hüvelyi szülés és a prolapszusok kialakulása közti ok-okozati kapcsolatban a levator izom sérülésnek központi szerepe lehet [33]. Nygaard már idézett tanulmánya szerint azon nők aránya, akik legalább egy medencefenéki izomzathoz köthető betegséggel rendelkeznek 12,8%, 18,4%, 24,6% és 32,4% a nulliparák, az egy, a kettő, illetve a három gyermeket szült nők között ($p < 0,001$) [5]. Handa és mtsai. longitudinális kohort vizsgálatukban követték betegeket a postpartum 5. és 10. év között [34]. Császármetszéshez képest a spontán hüvelyi szülés esetében gyakrabban fordult elő stressz inkontinencia [OR 2,9 (95% CI, 1,5-5,5)] és a hymenalis gyűrű szintjét elérő süllyedés [OR 5,6 (95% CI, 2,2-14,7)].

3.2.5. Constipatio

Bár az összefüggés a székrekedés és a prolapszusok kialakulása között széles körben elfogadott, azonban a pontos ok-okozati összefüggés ezidáig nem került közlésre. Ennek ellenére a prolapszusos betegek edukálása a megfelelő székelési szokások irányába számos helyen bevett szokás.

3.2.6. Obezitás

Számos bizonyíték alapján megállapítható, hogy a magasabb testtömegindex (BMI) rizikófaktora a medencefenék diszfunkciónak. Növekszik azon bizonyítékok száma is, amelyek alapján kitűnik, hogy a tünetek a testtömeg csökkenésével mérsékelhetőek. Greer és mtsai. beszámoltak mind a stressz, mind a késztetéses vizelet inkontinencia tüneteinek mérséklődéséről csökkenő testtömeg esetében [35]. A WHI Hormone Therapy Clinical Trial adatait feldolgozva kitűnt, hogy a 25-t meghaladó BMI-vel rendelkező és postmenopauzában lévő nők esélye a proplapsus kialakulására emelkedett [14]. Kudish és munkacsoportja tovább elemezték a WHI adatait: összefüggést kerestek a testtömeg változása, valamint a prolapszus progressziója vagy regressziója között 5 éves időtartamot megfigyelve [36]. Azt találták, hogy míg a túlsúly és az obezitás a prolapszus progressziójával járt együtt, a testsúly csökkenése nem járt együtt a prolapszus regressziójával.

3.2.7. Dohányzás

Az egyik legtöbbet idézett vizsgálat a dohányzás és a vizelet inkontinencia összefüggésének vizsgálatáról a norvégiai EPINCONT tanulmány [37]. A jelenleg és a korábban dohányzók körében is összefüggést találtak a dohányzás és az inkontinencia között, azzal a kitéttel, hogy a dózis-hatás összefüggéshez 15 év dohányzás szükséges napi 20 vagy több szál cigaretta elszívásával.

3.2.8. Menopauzális hormonpótlás

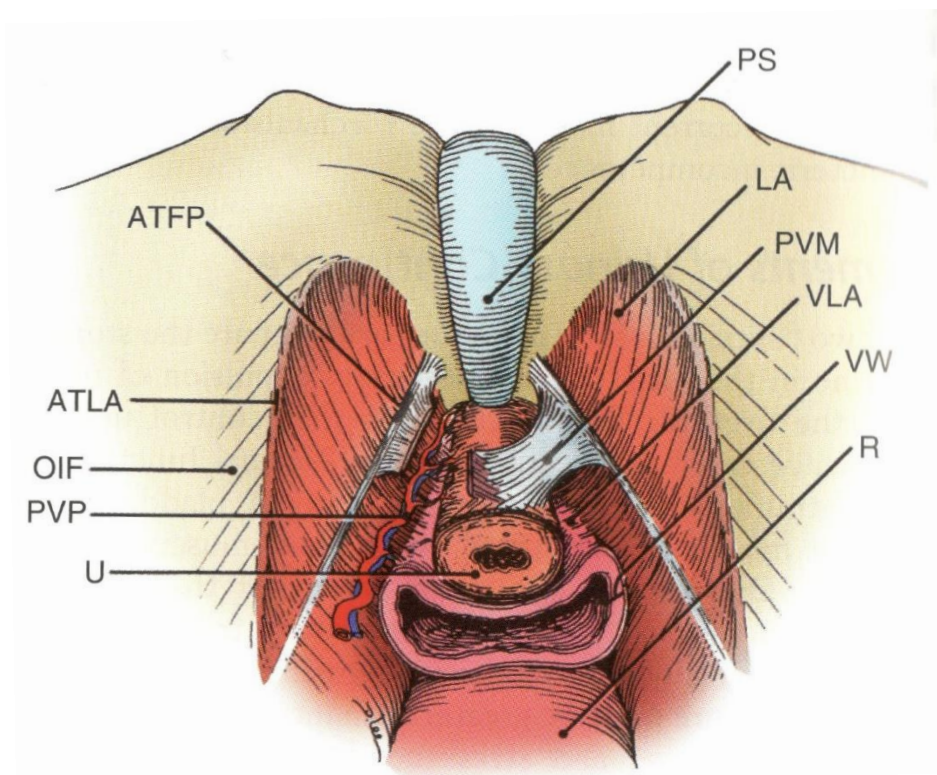
2014-ben a menopauzához társuló genitourinális tünetcsoportra új elnevezés került bevezetésre Menopauzális Genitourinális Szindróma (Genitourinary syndrome of menopause - GSM) néven [38]. A menopauza átmenet egy hypoösztrogén állapot irányába, mely megváltoztatja a vaginális és utetrális mucosát. Bár a menopauzához köthető változások során kézenfekvő lenne elsősorban a vizelet inkontinenciával történő összefüggés, azonban a nagyobb esetszámú tanulmányok nem találtak egyértelmű összefüggést és csak nehezen voltak képesek a menopauzális átmenetet az öregedés más folyamataitól elkülöníteni [39]. Bár a lokális ösztrogénpótlást a világ számos országában javasolják a LUTS egyik lehetséges terápiájaként, néhány nagyobb vizsgálat a kedvező hatást nem támasztja alá. A HERS vizsgálatban négy hónapnyi ösztrogén és progeszteron pótlás mellett mind a stressz, mind a késztetéses inkontinencia rosszabbodását észlelték [40]. Hasonlóan a WHI adatiból is kitűnt, hogy az exogén hormon terápia egy éves távlatban minden vizsgált típusú inkontinencia gyakoriságát emelte [41], leginkább a stressz inkontinencia esetében [ösztrogén és progeszteron RR 1,87 (95% CI, 1,61 – 2,18)]; [csak ösztrogén RR 2,15 (95% CI, 1,77 – 2,62)]. 2012-ben a Cochrane Incontinence Review Group foglalta össze az addigi tanulmányokat [42]: főbb megállapításuk alapján a vizeletinkontinenciára kedvező hatással bír a lokális ösztrogén terápia, bár a hosszú távú hatás még kérdéses. Ezzel ellentétben a szisztémás ösztrogénpótlás ronthatja a vizeletinkontinenciát.

3.3. A stresszinkontinencia és a kismedencei süllyedés pathofiziológiája

A stresszinkontinencia oka az átmenetileg megemelkedő hasüregi nyomás ellen tartó kismedencei struktúrák meggyengülése. Igen leegyszerűsítve a kontinencia feltétele, hogy az intraurethrális nyomás nyugalomban és hasprés alatt is magasabb legyen, mint az intravezikális nyomás. A kontinencia kialakításban részt vesz a központi és perifériás idegrendszer, a húgyhólyag fala, a detrusor izom, az urethra és a kismedencei izomzat. Bármely diszfunkciója esetén inkontinens állapot jöhet létre.

3.3.1. A női kontinencia anatómiai háttere

Az akkomodációs folyamatnak köszönhetően a húgyhólyag telődése, illetve ürülése során csak igen kismértékű intravezikális nyomásváltozás észlelhető, melynek hátterében elsősorban a hólyagfal simaizom és kötőszövetes struktúráinak passzív elasztikus és viszkoelasztikus tulajdonságai állnak.



2. ábra

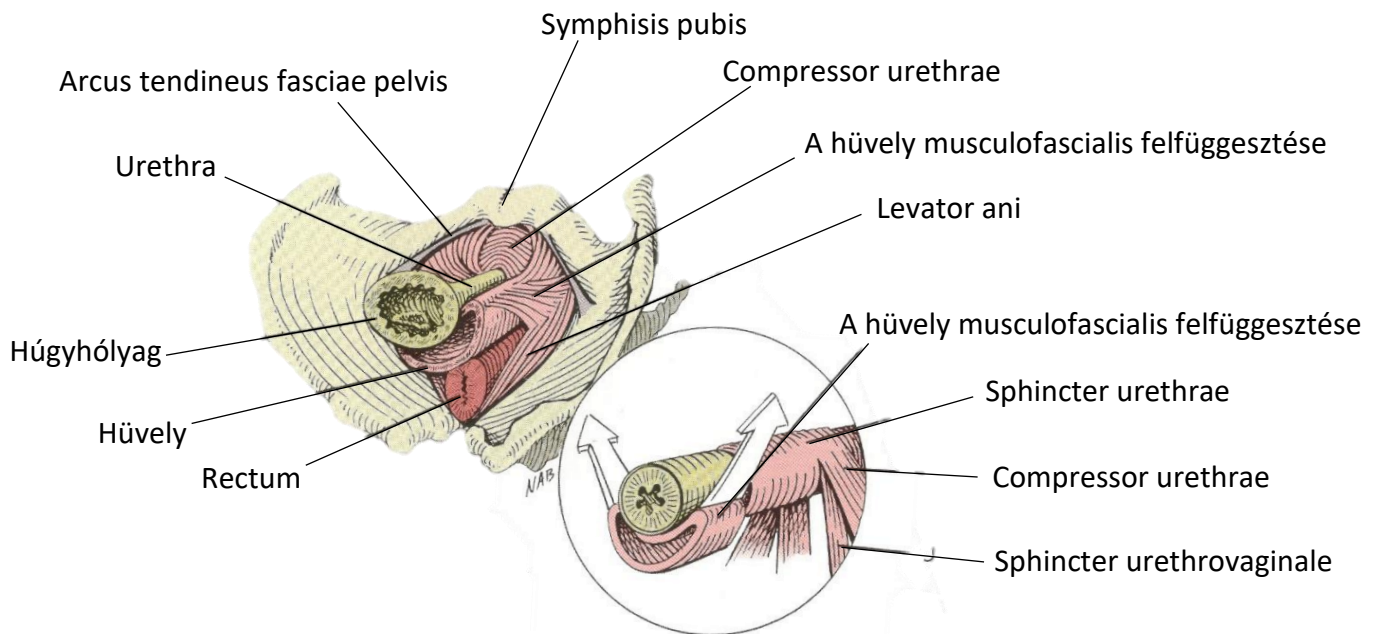
A retorpubicus tér sematikus ábrája az urethrával és a közvetlenül a közvetlenül a hólyag alatt átmetszett hüvellyel.

U, urethra; PVP, periurethralis vascularis plexus; OIF, obturator internus fascia; ATLA, arcus tendineus levator ani; ATFP, arcus tendineus fasciae pelvis; PS, symphysis pubis; LA, levator ani; PVM, pubovesicalis izomzat; VLA, a hüvely levator irányú felfüggesztése; VW, hüvelyfal; R, rectum.

(forrás: DeLancey, J.O. and Starr, R.A. Histology of the connection between the vagina and levator ani muscles. Implications for urinary tract function. The Journal of Reproductive Medicine, 1990; 35, 765-771.)

Az urethra alátámasztásában markáns szerepet tölt be a mellső hüvelyfal, bár az oldal irányú függesztésben a levator ani vesz részt a pubourethralis szalag formájában. A mellső hüvelyfal erősen kötődik az *arcus tendineus fasciae pelvis*-hez (ATFP), amely a levator ani fasciájának megerősödött, szalagszerű képlete. Az urethra, a vagina és az anus a levator ani kötegei között a *hiatus urogenitale*-n halad át (2. ábra). A levator ani tónusos kontrakciója tartja zárva az urethra középső részét, a hüvely distalis részét és a rectumot az által, hogy az említett képleteket az *os pubis* irányába nyomja. Az urethra zárva tartásában a hüvely függesztéséért is felelős faciarendszer, valamint az urogenitális sphincter elemei (*sphincter urethrae*, *compressor urethrae* és urethrovaginalis sphincter) vesznek részt (3. ábra).

A levator ani harántcsíktolt izomkomplex három izomból épül fel, ezek a *m. iliococcygeus*, *m. pubococcygeus* és *m. puborectalis* - utóbbit több helyen a pubococcygeus izom részeként említik. Ezek közül a legnagyobb izomerővel a *m. pubococcygeus* bír, nem véletlenül olvasható sok angol nyelvű fizioterápiás oldalon a „PC muscles” kifejezés a gátizmok szinonimájaként. A *m. puborectalis* fontos szerepet játszik a rectoanalis szöglet fenntartásában és a *m. pubococcygeus*-szal együtt a *hiatus urogenitalis* megtartásában, emellett szülés alatt ez a legsérülékenyebb része a levator komplexnek.



3. ábra

Sematikus ábra az urethra alátámasztási rendszeréről

(forrás: Walters (ed.) *Urogynecology and Reconstructive pelvic surgery*, Fourth edition)

3.3.2. A hüvelyfal szöveti összetétele

A hüvelyfal szöveti rétegei az epithelből és a lamina propriából álló *tunica mucosa*, a muscularis réteg és az *adventitia*. A vagina támasztását és szerkezetét a jelentős mennyiségű simaizom biztosítja. Ezek a simaizom sejtek képesek az extracelluláris mátrix elemeinek, úgymint az elasztin előanyaga, a tropoelasztin és a kollagén szintézisére. Ezek az összetevők nagyban felelősek a hüvelyfal rugalmasságának és erejének biztosításáért.

A *tunica mucosa* a hüvelyi epitélből (nyálkahártyából) és a *lamia propria* rétegéből áll; a hüvely nyálkahártyája egy többrétegű, el nem szarusodó laphám, amit a *lamia propria* sejtjei táplálnak. Mindkét rétegre jellemző a magas víztartalom, a sejtek nagyfokú vízáteresztő képessége, amely elősegíti a hidratáltság megőrzését. A *lamia propria* kötőszövetes rétege proteoglikánokban, kollagénben és elasztikus rostokban gazdag, rendkívül fontos szerepe van a hüvelyi nedvességtartalom fenntartásában.

A *tunica muscularis* a legtöbb cső alakú vagy tömlős zsiger falának fő részét alkotja. Rendszerint kettő, de néha három rétegű (húgyhólyag) vagy bonyolultabb szerkezetű (*uterus*) simaizomszövetből áll. A hüvelyben kétrétegű simaizom, amely a levator ani rostjaihoz (*musculus sphincter vaginae*) a *diaphragma urogenitale* síkjában kapcsolódik. A *m. bulbospongiosus* rostjai is körülveszik.

A *tunica adventitia*: kötőszövetes kapcsolat a kismedencei szervekkel (húgyhólyag és urethra), az elülső hüvelyfal területén az urethra, a *fundus vesicae* és a hüvelyfal igen szorosan kapcsolódnak (vesicovaginalis és urethrovaginalis fasciák).

A kötőszövet jellemző sejtjei a fibroblasztok, melyek rostok előállítására képesek, így kiemelkedő szerepük van az extracelluláris mátrix elemeinek, mint kollagén, hálószerű- és elasztikus rostok, hialuronsav, proteoglikánok és glikoproteinek szintézisében. A fibroblasztok az elemek előállítását követően a rostok között ragadnak és inaktív állapotú fibrocitákká alakulnak. Szöveti sérülés hatására azonban újra aktiválódnak és ismét részt vesznek a mátrix elemeinek produkciójában.

A fibroblaszt sejt durva felszínű endoplazmatikus retikulumában zajlik a kollagént alkotó fehérjék szintézise, melynek eredményeképpen molekulaláncok jönnek létre, amelyek

hármásával összekapcsolódva tripla hélixeket alkotnak. A hélixek specifikus kémiai kötésekkel egymáshoz kapcsolódva stabilizálódnak és a prokollagén molekulákat alkotják. A prokollagének transzport vezikulumokba csomagolódnak, majd a Golgi-készülékbe vándorolnak, ahol a molekulák glikolizációja történik. Ezt követően a Golgiból szekréciónal vezikulumokba kerülnek és kijutnak a sejtől, ahol hasítással érik el végleges formájukat. Ettől a ponttól kezdve tropokollagénnek nevezzük őket. A tropokollagén molekulák egymáshoz képest párhuzamosan helyezkednek el és fibrillumokat, majd rostokat alkotnak, amelyek aztán kötegekbe rendeződnek. A fibroblasztok fontos szerepet töltenek be a kész kollagén rostok megfelelő elhelyezkedésben is.

A menopauza alatt nincsenek aktív fibroblasztok, csak inaktív fibrocitákat találunk, emiatt az extracelluláris mátrix elemeinek (kollagén, hialuronsav stb.) produkciója nem történik meg. Ennek eredménye a nyálkahártya szárazsága, alultápláltsága, sérülékenysége és a fertőzésekre való fogékonysága. Mivel a kötőszövet vízfelvevő és vízmegtartó elemei hiányoznak, így a tápanyagok és limfociták bejutása a hüvely nyálkahártyájába szintén akadályozott.

A kollagén fehérje szerepe a testben, hogy támogatja a test elsődleges szöveteinek (a kötőszövetnek) struktúráját, biztosítja a szervek és a szövetek elasztikusságát. A kollagén alkotja bőrünk 75%-át és összességében a testünket alkotó fehérjék kb. 30%-át. A kollagén rostokból épül fel, melyek mátrixos alakban rendeződnek, anyagában kocsonyás jellegű (valójában a zselatin). Jellegzetes extracelluláris kötőszöveti fehérje, összességében a szövetek mintegy 85%-át alkotja; az inak, porcok, bőr, érfal, a csontok és minden egyéb kötőszövet fő alkotója. A kollagén emiatt a gerincesek legnagyobb tömegben jelen lévő fehérjéje is egyben.

Alapvetően 5 típusú kollagénfajtát különböztetünk meg, de a 25 féle lánc kombinációjából 15 féle kollagén molekula keletkezik [43]. A genetikailag különböző kollagén típusok osztályozása szerkezetük alapján történt. Az anyagcsere szintjén más és más szerepet töltenek be az emberi szervezetben.

A kollagén típusától függően a triplahelikális struktúrákat a non-helikális domének szakítják meg.

a) Fibrilláris kollagén típusok:

- Az ECM-ban rostokba szerveződnek a fibrilláris kollagén típusok (I, II, III, V és XI). A prokollagén, az intracelluláris prekursor molekula, amely mindkét végén non-helikális régiókat (N-, és C-telopeptidek, N-, és C-propeptidek) tartalmaz. A szekréción követően specifikus N-, és C-peptidázok hasítják le a propeptideket, és az így szabaddá váló telopeptidek irányítják a kollagénrostok polimerizációját.
 - I. típusú kollagén: az összes kollagén 90%-át képezi (bőr, csontok, inak, szalagok).
 - II. típusú kollagén: ízületekben, porcokban, üvegtestben található.
 - III. típusú kollagén: erek falában, vese és a lép kötőszövetében, májban, tüdőben, limfocid mirigyben.
 - V. típusú kollagén: bőr, inak, haj, méhlepény
- Fibrilláris kollagének olyan szövetekben találhatóak, amelyeknél fontos a nyírással, húzással, nyomással szembeni ellenállóképesség (pl. az inakban, csontokban, porcokban, bőrben).

b) Fibrillumhoz asszociált kollagének:

- A rostok felszínéhez kötődve szövetspecifikus módon befolyásolják a rostok szupramolekuláris szerkezetét (Fibril Associated Collagens with Interrupted Triple Helix-FACIT- pl. IX, XII, XIV típusok).
- A IX. típusú kollagén a porc II. típusú kollagénjéhez kapcsolódik. A XII. típusú kollagén pedig I. típusúhoz kapcsolódik.

c) Hálózatképző kollagének:

- Néhány kollagén típus (IV, VIII, X) hálózatos szerkezetbe szerveződik.
- IV. típusú kollagén: ez képezi a lamina basaliszhoz kapcsolódó lamina reticularist. Placentában, bazális membránban, vesében és a belső szervekben található.

d) Egyéb kollagének

- A VI. típusú kollagén gyöngyszerű struktúrát képez. A bőrben, az aortában, az izomszövet és a kötőszövetben található.

- A VIII. típusú pedig hexagonális hálózatot alkot pl. a cornea Descemet membránja.

A hüvely elasztin és kollagén tartalma az életkor előrehaladtával jelentős változásokon megy keresztül [44]. A menopauza idején a hüvely jelentős mértékben átalakul. Ezek a változások gyakran vezetnek hüvelyi szárazság és szexuális diszfunkció tüneteire. Egészséges nőknél a húgyhólyagot a helyén tartja az elülső hüvelyfal kötőszöveti rétege, amely sűrű, viszonylag kevés sejtet tartalmazó extracelluláris mátrixból (ECM) áll. Az ECM ereje a fibrilláris fehérjékből származik (kollagén I, III, V és elasztin), melyeket a fibroblaszt sejtek termelnek és tartanak fenn.

A fibroblaszt sejtek újra alakítják a környező mátrixukat és fenntartják a szöveti homeosztázist az anabolikus molekulák és katabolikus enzimek, például a mátrix metalloproteinázok (MMP-k) termelésével. Ez az átalakítás és termelés befolyásolja a környező szövetek összetételét és mechanikai tulajdonságait, amelyek integritása az ECM szintézise és lebomlása közötti egyensúlytól függ. A prolapszusos szövetekben azonban ez az egyensúly elvész, ugyanis a vizsgálatok azt mutatják, hogy ezen szövetekben a kollagén és az elasztin metabolizmusa megváltozott [45]. Hólyagsérvben (cystocele) szenvedő betegeknél a prolapszusos elülső hüvelyfal szövetek rendezetlen kollagén és elasztinszálakat; fokozott enzimatikus aktivitást; megváltozott elasztin és kollagén tartalmat; megváltozott kollagén keresztkötéseket és megnövekedett merevséget mutattak.

A prolapszusos elülső hüvelyi szövetekből származó fibroblaszt sejtek hatással vannak még a kontraktilis tulajdonságokra is. A megváltozott mechano-válaszuk miatt ezen sejteké kisebb, mint a nem prolapszusos szövetek sejtjeié. Alacsonyabb válaszreakciókat mutatnak a transzformáló növekedési faktor béta fehérjéhez (TGF- β), amelyek többféle szövetben is hatással vannak a sejtosztódásra, sejt differenciációra (myofibroblaszt-differenciálódás aktivátorai) és az extracelluláris mátrixfehérjék termelésére.

A prolapszus tehát befolyásolja a szövet összetételét, a szövet mechanikai tulajdonságait és a sejtek viselkedését. Mindazonáltal nem ismert, hogy hatással van-e a sejtekre az ECM termelése és átalakítása során. A fibrilláris kollagének a hüvelyi ECM fő alkotó elemei, amelyek erősítik a szöveteket, részt vesznek a myofibroblaszt-differenciálódásban, amely az egészséges és kóros lágyszövetek javításában és átalakításában játszanak szerepet.

Szövettani vizsgálatok igazolták, hogy megfelelő körülmények között a hüvelyfal szerkezete változhat [46]. Bizonyítást nyert az is, hogy megfelelő mennyiségű hőenergia közlése a hüvelyfalra stimulálja a glikogénben gazdag epithel proliferációját, neovascularizációt és kollagén képződést okoz a lamina propriában, valamint elősegíti a természetes hüvelyi lubrikációt és a vizelet kontinenciát [47]. Feltételezhető, hogy a hüvelyfalra gyakorolt hőhatás megváltoztathatja a kollagén és az elasztin szintézist a hüvelyfali simaizomsejtekben [48].

3.3.3. A női kontinencia mechanizmusa

A stressz inkontinencia hátterének tudományos igényű feltárását Victor Bonney már 1923-ban megkísérelte „On Diurnal Incontinence of Urine in Women” című munkájában [49], melyet mindmáig számos egyéb megközelítés követett. A vizelet inkontinencia pathofiziológiájának ismertetéséhez két teória bemutatása szükséges feltétlenül. Ezek az 1990-ben Petros és Ulmsten által bevezetett Integrált Teória [50], valamint a DeLancey 1994-ben közölt Hammock hipotézise [51].

Az Integrált Teória alapvetése, hogy mind a stressz, mind a késztetéses inkontinencia ugyanannak az anatómiai defektusnak, a „lax vagina”, azaz a laza hüvelynek következménye. Leírói szerint a hüvely két elkülönült anatómiai szegmensből áll, melyek együttesen felelősek a kontinencia meglétéért. A két szegmens között helyezkedik el a pubourethralis szalag, mint alátámasztási vonal. Értelmezésükben a szalag nem az anatómiai leírásokból ismert, az urethrát és a levator ani-t összekötő képlet, hanem az urethra középső szakaszát és a szimfizist összekötő szalag. A teória alkotói szerint a normális urethrális zárómechanizmusért három mechanizmus felelős. Egyrészt a hüvelynek az urethralis meatus és a pubourethralis szalag közötti szakasza, az ún. „hammock”, szó szerinti fordításban „függőágy”. Másrészt -amely talán leginkább hozzájárul a záró funkcióhoz- a hüvelyi pubourethralis szalag és a hólyagnyak között elhelyezkedő szakasza, melyet „supralevator” részként is említenek. A harmadik, kiegészítő mechanizmus az előzőek diszfunkcionalitása esetén a kismencedei izmok akaratlagos összehúzásával létrejövő zárás. Míg a „hammock” szegmens függőleges, addig a „supralevator” szegmens közel vízszintes elrendeződést mutat. Az urethra zárása során a

pubococcygeus és a külső urethra szfinkter kontrakciója a hüvely „hammock” részét az urethrával együtt ventralis irányba tolja el. A „suprlevator” szakasz elasztikusabb rész, mely a levator kontrakció által zárja a hólyagnyakat.

A Hammock hipotézis anatómiai alapja az előzőekben részletezett urethra alátámasztó rendszer, főként azon fascia kötegek, amelyek a hüvely mellső falát az arcus tendineus fascia pelvisnél a levator ani-hoz függesztik. Ezen hipotézis tehát kiemeli a levator izom szerepét.

A fenti komplex magyarázatok ellenére az alátámasztó mechanizmusok stressz inkontinencia tekintetében vizsgálható prediktív szerepét igen nehéz objektívizálni, még inkább nehézkes azt a klinikai gyakorlatba átültetni. A probléma feloldására végezte DeLancey munkatársaival a ROSE vizsgálatot (Research On Stress incontinence Etiology), mely jól dokumentáltan legerősebb prediktív faktorként a legnagyobb urethra zárási nyomást (MUCP) jelölte meg [52]. Az MUCP mintegy 60 %-os pozitív prediktív értéke egyben azt is jelenti, hogy a stressz inkontinens esetek közel 40 %-a továbbra is magyarázat nélkül marad. DeLancey 2010-ben közölt munkájában rámutat, hogy a 20. életév után az MUCP átlagosan 15 %-ot csökken évtizedenként és ezzel párhuzamosan csökken az urethra sima- és harántcsíkolt izomkötegeinek száma is [53]. A stressz inkontinencia etiológiájának vizsgálata jelenleg is intenzíven zajlik. A legújabb közlések abba az irányba mutatnak, hogy míg az urethra alátámasztásának diszfunkciója inkább fiatalabb életkorban jelenik meg okként, addig idősebb korban az intrinsic urethrális funkciók megváltozása idézi elő a kórképet.

3.4. A stresszinkontinencia és a kismedencei süllyedés kivizsgálása

3.4.1. A stressz inkontinencia kivizsgálása

A vizelet inkontinencia megjelenhet tünetként, a vizsgálatok során értékelendő jelként, vagy definitív diagnózisként, amely a kivizsgálás során nyert bizonyosságot. A vizelet inkontinencia esetében is igaz, hogy a megfelelő kórelőzmény feltárása, valamint az

esetenként képalkotással kiegészített fizikális vizsgálat alapján a kezdeti terápia megkezdhető, azonban hatástalan esetben, valamint a komplexebb esetek feltárására további specifikus vizsgálatok elvégzésére lehet szükség.

A panaszok páciens által történő leírása első és elengedhetetlen feltétele a diagnózis alkotásának. Ennek kapcsán célzott kérdésekkel nemcsak a panasz fennállásának ideje és gyakorisága kerül megállapításra, de fontos annak megértése is, hogy mindezek milyen mértékben befolyásolják a páciens életminőségét. Az urogynekológiai anamnézist követően belgyógyászati, sebészeti, nőgyógyászati, neurológiai és főképp a szülészeti előzmény is feltárandó. Fontos körülményt jelentenek a páciens által szedett gyógyszerek is. A vizelettartási panaszokat jelző beteg anamnézisének felvétele során az inkontinencia fajtájának meghatározását, súlyosságát, életminőséget befolyásoló mértékét felderítő kérdőív alkalmazása javasolt [6].

Mivel a már említett időtartam és gyakoriság pontatlan ismerete akár a diagnózis felállítását is veszélyezteti, a pontosan vezetett vizelési napló komoly támpontként szolgálhat. A vizelési naplót egy-hét, de leggyakrabban három egymást követő napon keresztül vezet a páciens feljegyezve a vizelések és inkontinens epizódok számát, idejét és mértékét, az inkontinens epizódokkor meglévő egyéb tüneteket (pl. köhögés), a bevitt folyadék mennyiségét és időbeliségét [6].

Általános fizikális vizsgálat, nőgyógyászati vizsgálat és az alsó testfelet érintő tájékozódó neurológiai vizsgálat elvégzése minden stressz inkontinenciával bíró páciensnél szükséges. A fenti vizsgálatok mellett stressz inkontinencia vagy annak gyanúja esetén szükségessé válhat további speciális vizsgálatok elvégzése is. Ki kell zárni azokat az állapotokat (haematuria, húgyúti fertőzés, jelentős vizeletretenció vagy vizeletrekedés, neurogén állapot) melyek egyéb urogynekológiai, neurológiai kórállapotokra (pl. gyulladás, daganat, kő, neurológiai betegség) utalhatnak [6].

A mellső hüvelyfal fizikális vizsgálata önmagában nem elégséges az urethra mobilitásának megállapítására, hiszen nem különíthető el teljes bizonyossággal a cystokele és az urethra rotációs süllyedése. A fenti -általánosan elfogadott- megállapítással szemben Noblett és mtsai. cikkükben rámutatnak, hogy a II-III-IV stádiumú (POP stádium beosztást lásd a 3.4.2.1. fejezetben) prolapszussal rendelkező betegek esetében a Q-Tip teszt (lásd lent)

során mért szög majd minden esetben $>30^\circ$ [54]. Emiatt az urethra mobilitásának mérése a 0. és I. stádiumú prolapszusos betegek esetén szükséges feltétlenül, valamint azoknál, akik a stressz inkontinencia miatt sebészi kezelés előtt állnak.

A kismedencei ultrahang vizsgálat szerepe a stressz inkontinencia kivizsgálásában egyre inkább hangsúlyos szerepet kap. A Német Urogynekológiai Társaság már 1996-ban javasolta stressz inkontinencia esetén a hátsó urethra-vesicalis szög és a hólyagnyak helyzetének meghatározását [55]. Számos tanulmány megerősítette azóta is, hogy a hólyagnyak a stressz inkontinenciával diagnosztizált páciensek esetében alacsonyabban van mint a kontinens populációban, mégis a fenti két paraméter normál tartományának meghatározása általánosan elfogadott módon nem történt meg. Okként a jelentős metodikai variabilitást jelölhetjük meg. Szintén fontos vizsgált paraméter a hólyagnyak tágulása is (funneling). Az ultrahang stressz inkontinenciában történő felhasználása leginkább a különböző stressz inkontinencia ellenes műtétek pre- és postoperatív kivizsgálásában jellemző.

A Q-Tip teszt végzése a húgycsőbe, a hólyagnyakhoz helyezett vattapálcával történik. A pálca köhögés ill. Valsalva-maneuver alatti, a nyugalmi helyzethez képest mért kitérését jegyezzük fel. Hagyományosan a 30° -nál nagyobb kitérést tekintjük kórosnak. Mivel azonban a már szült és stressz inkontinencia tekintetében asymptomatikus nők esetén is gyakran észlelhető hypermobilis urethra a teszt egyre kevésbé szerepel a kivizsgálási algoritmusokban.

Az érvényben lévő hazai ajánlás javasolja az urodinamikai vizsgálat elvégzését minden olyan esetben, amikor a páciens stressz inkontinencia miatt műtéti kezelésben fog részesülni [6].

3.4.1.1. A stressz inkontinencia klasszifikációja

McGuire és mtsai. a hólyagnyak süllyedésének mértéke és az intrinsic sphincter mechanizmus integritása alapján klasszifikálta a stressz inkontinenciát fluoroszkópos képek alapján [56], melyet később Blaivas és Olsson módosított, ill. egészített ki [57] (1. táblázat).

0. típus	Nyugalomban: lapos hólyagalap a symphysis pubis fölött
	Köhögés alatt: az urethra és a hólyagalap süllyedése és rotációja szivárgás nélkül
I. típus	Nyugalomban: lapos hólyagalap a symphysis pubis fölött
	Köhögés alatt: a hólyagalap süllyedt, a hólyagnyak és az urethra nyitva, szivárgás észlelhető
II A. típus	Nyugalomban: lapos hólyagalap a symphysis pubis fölött
	Köhögés alatt: a hólyag és az urethra jelentős süllyedése és rotációja a pubis alá, az urethra szélesen nyitott, szivárgás észlelhető
II B. típus	Nyugalomban: lapos hólyagalap a symphysis pubis alatt
	Köhögés alatt: a hólyag és az urethra további süllyedése és rotációja a pubis alá, az urethra szélesen nyitott, szivárgás észlelhető
III. típus	Nyugalomban: a hólyagalap a pubis fölött, a hólyagnyak és az urethra nyitott
	Köhögés alatt: a hólyagalap a pubis fölött, a hólyagnyak és az urethra nyitott

1. táblázat

A stressz inkontinencia klasszifikációja Blaivas és Olsson szerint

3.4.2. A kismedencei süllyedés kivizsgálása

A kismedencei süllyedés heterogén állapot, melyet a kismedencei izomzat és kötőszöveti hálózat meggyengülése jellemez, ennek eredményeképpen a kismedencei szervek a hüvelybe, súlyosabb esetben a hymenális gyűrűt meghaladva süllyednek meg. A kórkép

leírásánál alapvetően a mellső, az apikális és a hátsó kompartment süllyedését különböztetjük meg.

A POP tünetei jelentkezhetnek direkt módon, mint például a hüvely kidomborodása, kismedencei nyomásérzés és diszkomfort vagy indirekt módon, úgymint vizeleti, székelési nehézségek, illetve szexuális diszfunkció. Tan és mtsai. tanulmányukban igazolták, hogy a hüvelyi kidudorodás érzete önmagában 81% pozitív prediktív értékkel rendelkezik POP tekintetében, a tünet hiánya pedig 76% negatív prediktív értéket képvisel [58].

A mellső és apikális kompartment süllyedése stressz inkontinenciához és vizelet ürítési rendellenességekhez vezethet, míg a hátsó kompartment süllyedésének jellemző panasa székletürítés diszfunkciója. Bár a szexuális funkció és a POP összefüggése nem kellő mértékben ismert, az anamnesztikus adatok felvételénél szükséges lehet az ilyen irányú kérdések feltétele is.

3.4.2.1. A medencefenéki szervek süllyedésének fokozatai [Pelvic Organ Prolapse Quantification (POPQ)] és a POP stádiumbeosztása

A kismedencei prolapszusok pontos leírása és klasszifikációja nemcsak a megfelelő betegdokumentáció szempontjából hasznos, de megkönnyítheti a betegek számára az állapot megértését, valamint elősegíti az újabb ajánlások létrejöttét és a tudományos munkát. Hosszú időn keresztül a Baden (1968) és később Beecham (1980) által módosított leírás volt használatban a prolapszusok leírása kapcsán [59, 60]. A leírás egyszerű használhatósága miatt széles körben elterjedt, azonban nem dokumentálta külön-külön az egyes kompartmentek helyzetét, így nem biztosította a pontos diagnózis felállítását és a páciensek megfelelő utánkövetését. Ezen igények hívták életre az 1996-ban közölt és többszöri változtatás után ma is az ICS által egyedül elfogadott POPQ rendszert [61]. A POPQ státusz felvétele a külső genitáliák és a hüvely fizikális vizsgálata során történik. A hüvelyben hat pont leírása szükséges: két pont a mellső hüvelyfalán, két pont az apikális régióban és két pont a hátsó hüvelyfalán. Viszonyítási síknak a hymenális gyűrűt tekintjük. Amennyiben egy adott pont a hymenális gyűrű fölött, azaz proximálisan helyezkedik el, a számértéket negatív előjellel látjuk

el, amennyiben alatta, azaz disztálisan, pozitív előjelet használunk. A POPQ státusz része továbbá három távolság leírása is. Az egyes értékeket cm-ben adjuk meg (2. táblázat).

Aa	A mellső hüvelyfal azon pontja, amely 3 cm-rel proximálisan található a külső húgycsőnyílástól (lehetséges értékei -3-tól +3-ig)
Ba	A mellső hüvelyfal Aa pont és a cervix vagy a mellső áthajlás közötti szakaszának legdisztálisabban elhelyezkedő pontja
C	A cervix vagy -hysterectomiát követően- a hüvelycsonk legdisztálisabb pontja
D	A hátsó fornix (a cervix hiánya esetén nem használendő)
Ap	A hátsó hüvelyfal azon pontja, amely 3 cm-rel proximálisan található a hymentől (lehetséges értékei -3-tól +3-ig)
Bp	A hátsó hüvelyfal Ap pont és a cervix vagy a hátsó áthajlás közötti szakaszának legdisztálisabban elhelyezkedő pontja
gh	Genital hiatus: a külső húgycsőnyílás és a hymen hátsó középpontja közötti távolság
pb	Perineal body: a hymen hátsó középpontja és az anus középpontja közötti távolság
tvI	teljes hüvelyhossz

2. táblázat

A POPQ rendszer

A Bump és mtsai. által a POPQ rendszert először leíró közlemény része a POP stádiumbeosztása is, mely jelenleg is érvényes és az ICS által elismert beosztásnak tekinthető [61] (3. táblázat).

0. stádium	Prolapszus nem demonstrálható. Aa, Ap, Ba és Bp pontok -3 cm értéken vannak, a C és D pontok \leq -(tv1-2 cm) cm
I. stádium	A 0. stádium kritériumai nem teljesülnek, de a prolapszus legdisztálisabb pontja > 1 cm-rel a hymen síkja fölött helyezkedik el
II. stádium	A prolapszus legdisztálisabb pontja \leq 1 cm távolságra van a hymen síkjától proximálisan vagy disztálisan
III. stádium	A prolapszus legdisztálisabb pontja hymen síkjától disztálisan több mint 1 cm-rel, de kevesebb mint (tv1-2cm-rel) helyezkedik el
IV. stádium	A prolapszus legdisztálisabb pontja hymen síkjától disztálisan legalább (tv1-2cm-rel) helyezkedik el

3. táblázat

A POP stádiumbeosztása

3.4.2.2. Levator-urethra távolság (Levator-urethra gap - LUG)

Mint az az epidemiológiai fejezetben kifejtésre került: szülés alatt a levator ani szignifikáns megnyúlást szenved, mely 10 - 25 százalékban izomsérüléshez vezet és igen valószínű, hogy ezen sérülés komoly etiológiai faktor a medencefenék diszfunkcióinak létrejöttében.

A levator ani defektusai megállapíthatóak manuális hüvelyi vizsgálattal [62, 63], translabiális ultrahang vizsgálattal [64], vagy MRI vizsgálattal [32]. Bár az MRI vizsgálat igen pontos leírást képes adni a medencefenék izomzatáról, a vizsgálat költsége és hozzáférhetősége miatt szerepe korlátozott. Az ultrahangvizsgálat az MRI vizsgálathoz hasonló hatékonysággal képes felderíteni a levator avulziót [65]. Az ultrahangvizsgálatok további előnyei a non-invazivitás, a valós idejű képképzés és széles körű hozzáférhetőség. Korábban a levator avulzió standard ultrahang vizsgálata során m. puborectalis kapcsolatát vizsgálták a ramus inferiorral tomographic ultrasound imaging (TUI) technikát alkalmazva [66]. Újabban a levator-urethra távolság (LUG) használata terjedt el az irodalomban a levator avulzió kvantitatív meghatározására [67]. A LUG és levator avulzió asszociálásában és módszer

publikálásában Hans Peter Dietz Professzor vállalt úttörő szerepet. A levator-urethra távolság meghatározása mindkét oldalon az urethra középpontja és a levator ramus pubis inferiorhoz történő insertioja közötti távolság alapján történik 3D ultrahang axiális szeletein. Dietz és munkacsoportja közléseiből tudjuk, hogy a LUG mérése jól reprodukálható és 25 mm fölött tekinthető kórosnak [68]. A kóros LUG (≥ 25 mm) erős egyezést mutat az avulzió tekintetében a hüvelyi manuális vizsgálat eredményével [68].

3.5. A stressz inkontinencia és a kismedencei süllyedés kezelésének nem sebészi lehetőségei

Annak ellenére, hogy egyre növekvő irodalma van a stressz inkontinencia és a kisebb fokú POP nem sebészi kezelési modalitásainak, a páciensek figyelme még ma sem irányul kellő mértékben a nem műtétes lehetőségek irányába. A konzervatív kezelések jelentős mértékben emelhetik az életminőséget és különösen fontosak azon betegek esetében, akik nem egyeznek bele a műtétbe, vagy állapotuk nem teszi lehetővé a sebészi megoldásokat. Természetesen a konzervatív megoldások sikerét számos tényező befolyásolja, úgymint a páciens megfelelő közreműködése, a betegség mértéke, vagy a különböző komorbiditások.

A **kismedencei torna** képezi a stressz inkontinencia konzervatív kezelésének alapját, de a POP megelőzésében és kezelésében is hasznos lehet [69, 70]. A kismedencei tornát Kegell vezette be az 1940-es években, majd 1956-ban ő közölt a kismedencei tornáról, mint a stressz inkontinencia lehetséges kezeléséről [71, 72]. A kismedencei torna megfelelő elsajátítása és adekvát biofeedback hiányában nem várható a panaszok jelentős csökkenése. Hasonlóan fontos, hogy a páciensek életmódszerűen, lehetőleg napi rendszerességgel végezzék a gyakorlatokat; kezdetben növekvő ideig és erősséggel. A folyamatosan végzett gyakorlatsorok mellett igen fontos, hogy a páciensek edukációja kiterjedjen arra is, hogyan használják kismedencei izmaikat a fizikai aktivitással és hasüregi nyomásemelkedéssel járó élethelyzetek esetén [73]. Jelentősen kisebb irodalommal bír a kismedencei torna és a POP összefüggése, azonban a közlések egységesek a tekintetben, hogy a kismedencei torna végzése csökkenti a POP tüneteit, a prolapszus súlyosságát és emeli az életminőséget [70].

A **medencefenéki elektromos stimulációt** (Pelvic floor electrical stimulation – PFES) a stressz inkontinencia kezelésére először Huffman alkalmazta 1952-ben [74]. PFES során a *n. pudendalis* ingerlése következtében a pudendalis és hypogastricus efferens rostok aktiválásán keresztül történik a sima és harántcsíkolt periurethralis és a harántcsíkolt kismedencei izmok összehúzódása. Használata általában hüvelyi vagy anális próbán keresztül történik egy-három alkalommal naponta. A PFES irodalmát áttekintve megállapíthatjuk, hogy nem váltotta be teljes mértékben a kezdeti reményeket, hatása a kismedencei tornáéval mérhető össze [75].

Ahogy jelen munka 3.2.6. fejezetében is kifejtésre került számos bizonyíték alapján megállapítható, hogy a magasabb **testtömegindex** rizikófaktora a medencefenék diszfunkciónak. Megfigyelhető dózis-hatás összefüggés is: a testtömegindex minden 5 pontos emelkedése 20 – 70 százalékos növekedését vonja maga után az inkontinencia prevalenciájának és 30 – 60 százalékos emelkedést okoz az inkontinencia bekövetkezésének esélyében 5-10 éves távlatban [76]. A vizeleti problémák javulást mutatnak, ha a páciens kiindulási súlya életmód változtatás által 5 százalékkal csökken, mely egy megvalósítható célkitűzés [77].

Számos farmakológiai hatóanyagot használtak már a SUI gyógyítása során, azonban mindmáig egy sem vált elsővonalbeli terápiává és egyik esetben sem jelölte meg az FDA a stressz inkontinenciát, mint primer indikációs területet [78].

Az **ösztrogén** kedvező hatással bír az urethra normál működése tekintetében, hiszen emeli az α -adrenerg receptorok koncentrációját az urethrában és a hólyagban, fokozza a periurethrális szövetek vascularizációját és perfúzióját, valamint növeli az urethrális epithelium vastagságát, mely változások összességében az urethrális nyomás fokozódásához vezet [79]. Az ösztrogénpótlás és az inkontinencia összefüggéseit vizsgáló 2012-ben megjelent Cochrane összefoglaló alapján a lokális ösztrogén kezelés javítja az inkontinens tüneteket, ugyanakkor - ezzel ellentétesen - a szisztémás hormonpótlás (csak ösztrogén, ill. kombináltan) ronthatja a tüneteket [80].

Az **α -adrenerg agonisták** használatának alapja, hogy amennyiben a proximális urethra és a hólyag nyak α -adrenerg receptorai stimulálásra kerülnek emelkedik a simaizom tónusa, így a maximális urethrális zárónyomás is. A számos hatóanyagot felvonultató

randomizált kontrollált vizsgálatokat összefoglaló közlemény azonban alacsony gyógyulási arányról (0-14%) és viszonylag gyakori mellékhatásokról számol be [81].

A SUI tüneteinek csökkentését célzó eszközök körében megkülönböztethetünk az urethrába helyezhető, annak zárását célzó eszközöket, illetve a **hüvelyi pesszárriumok** azon típusait, amelyek eredményesen használhatóak SUI-ban is.

3.5.1. Lézer terápia

Intenzíven növekszik azon közlemények száma, amelyek a lézer terápia szerepével foglalkoznak egyes kismedencei diszfunkcionális állapotok gyógyításában, leginkább a GSM tüneteinek és az enyhe stressz inkontinencia tekintetében [82]. Mint az korábban említésre került az újabb eredmények szerint a hüvelyfallal közölt megfelelő mértékű termális energia stimulálja glikogénben gazdag epitélium proliferációját, a neovascularizációt és a kollagén képződést a lamina propriában, valamint elősegíti a természetes lubrikációt, illetve a vizelet kontinenciát [47]. A CO₂ lézer hullámhossza 10 600 nm, így a víztartalmú szövetek nagymértékben képesek abszorbeálni (abszorpciós koefficiens 800 cm⁻¹). Az Er:YAG lézer egy másik, közeli infravörös tartományban működő ablatív lézer. Az Er:YAG lézer hullámhossza 2 940 nm, abszorpciós maximuma igen közel esik a vízéhez, ezért abszorpciós koefficiense 16x magasabb a CO₂ lézerhez képest [83]. A frakcionális lézerkezelés során a mikroszkópikus méretű lézernyaláb kis oszlop-szerű lyukakat képez a kezelt szövet felszínén, melyek környezetében érvényesül a termikus hatás [84]. Az Er:YAG lézer minimális ablációs módban történő ismételt használata vaginális rejuvenációt okoz és segíti a kontinens állapotot [85]. Amennyiben ugyanazon 2 940 nm-es lézer non-ablatív (Smooth) módban használjuk hasonló hatást érhetünk el. „Smooth pulzus” üzemmódban a vaginális mucosa hőmérséklete 60-65 °C-ig emelkedik, szuperficiális ablatív hatás nélkül.

Bár ritka, a CO₂ lézerrel történő hüvelyi kezelés esetén is számolni kell az esetleges mellékhatásokkal, úgymint fájdalom, vérzés, hegesedés, krónikus hüvelyi folyás vagy infekció. Igen ritkán az idegek, a hólyag vagy a végbél sérülése következhet be.

4. Célkitűzések

Vizsgálataink tervezése során a női kismedencei süllyedéssel járó kórképek és a stressz inkontinencia hátterének vizsgálatát tűztük ki célul.

A stressz inkontinencia kezelése során szerepet kapnak a lézer és az alacsony energiájú rádiófrekvenciás kezelések is, melyek közös jellemzője és fontos támadáspontja a hüvelyfalra gyakorolt hőhatás. Hipotézisünk szerint az átadott hő hatására lehet a hüvelyfalban és a periurethrális szövetekben elhelyezkedő simaizomsejtek azon képességére, hogy megváltoztassák az extracelluláris mátrix összetételét. Ennek érdekében célunk volt a simaizomsejtek proliferációjának, valamint az elasztin és kollagén szintek mérése hőhatás (65 °C) után.

A kismedencei süllyedéssel járó kórképek vizsgálata során célunk a m. levator ani egy- vagy kétoldali avulziója és az egyes hüvelyi kompartmenteket érintő prolapszus, valamint a POPQ státusz közötti lehetséges összefüggések feltárása volt. Hipotézisünk szerint azon betegeknél, akiknél több kompartmentet érintő süllyedés és magasabb POPQ stádium igazolható nagyobb eséllyel mutatható ki szélesebb LUG és kétoldali levator ani avulzió.

5. Betegadatok és módszerek

5.1. Hőhatás vizsgálata a hüvelyfali simaizomsejtek elasztin és kollagén termelésére

5.1.1. A hüvelyi simaizomsejtek izolálása és jellemzése

Az elülső hüvelyfal teljes vastagságából történt mintavétel négy, POP és/vagy SUI által nem érintett nőnél, akik hasi méheltávolításon estek át jóindulatú nőgyógyászati elváltozás miatt. A mintaadó páciensek előzményében nem szerepelt immunológiai vagy kötőszöveti betegség, endometriosis, és a mintavételt megelőző időszakban nem részesültek hormonterápiában, illetve nem használtak pesszáriumot. A mintavételt minden esetben megelőzte írásbeli beleegyezés. Az uterus eltávolítása után mintegy 5x5 mm-es teljes vastagságú hüvelyfal darabok kerültek eltávolításra a hüvelycsonk területéről steril körülmények között, majd primer simaizom sejt kultúrákat hoztunk létre az irodalomban már leírt módszert követve [86]. A mintákat hideg DMEM/F12 oldatban (Invitrogen, Carlsbad, CA) tároltuk, melyet előzőleg 10% FBS-sel (Fetal Bovine Serum), 1mM glutaminnal, 0,075% Na_2HCO_3 és 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ penicillin-streptomycin kombinációjával egészítettük ki. Legfeljebb 4 órával a gyűjtést követően a minták a hideg tenyésztő médiumba kerültek. A fragmentumokat PBS (phosphate-buffered saline) oldatban háromszor átmostuk, majd fibronectin bevonatú műanyag edényekre (Thermo Fischer Scientific, Rochester, NY) vittük fel. A kezdeti növekedést követően a simaizomsejtek fenotípusához hasonló morfológiájú sejteket klónoztunk és szaporítottunk a sejtenyészetben.

Nyolclyukú fibronectinnel bevont lemezt használtunk a sejtek karakterizálására, lyukanként 5000 sejttel. A sejteket 80%-os konfluenciánál kétszer átmostuk PBS oldattal, majd 4%-os PBA oldatban fixáltuk 37°C-on 30 percig. Az F-aktin rostok citoplazmán belüli eloszlásának igazolására a fixált sejteket Tryton X100 0,1%-os és Rhodamine Phalloidin oldatába helyeztük 37 °C-on 45 percen keresztül. Ezt követően a nukleinsavak festésére DAPI tartalmú közegben kezeltük a sejteket (Vectashield, Vector Laboratories, Burlingame, CA), és glicerinbe merítve konfokális mikroszkóppal végeztük a képalkotást. Emellett a 8 lyukú lemezen az immuncitokémiai festést is elvégeztük. Hidrogén-peroxid és metanol elegyével

blokkoltuk az endogén peroxidáz aktivitást, majd a sejteket előbb elsődleges egér antitestekkel, majd biotinizált anti-egér immunglobulinnal és streptavidin-biotin-peroxidáz komplexszel (LSABTM +/HRP kit, Dako, Carpinteria, CA) kezeltük. A hidrogén-peroxid jelenlétében diamino-benzidint használtunk kromogénként. A reakciókat követően hematoxylin festéssel festettük meg a tenyészeteket. Mindegyik művelet szobahőmérsékleten (22 °C) zajlott. A simaizomsejtek azonosítására simaizomsejt elleni aktin ellenanyagokat használtunk (monoklonális egér AT, 1:250, 30 perc inkubáció, 1A4-es klón, katalógusszám: #0851, Dako, Carpinteria, CA). A caldesmon (egy kalmodulin-kötő fehérje) expressziót monoklonális egér antitesttel vizsgáltuk, 1:100, 30 percig inkubálva (h-CD klón, katalógusszám: #M3557, Dako, Carpinteria, CA). A citokémiai festés citrát pufferben ment végbe. Negatív kontrollként egér szérumot alkalmaztunk az egér antitest helyett.

5.1.2. 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay

Az MTT assay elvégzéséhez a simaizomsejt kultúráink egy részét (negyediktől hatodik lyukig) az eredeti lemezről 96 lyukú lemezre (Costar, Cambridge, MA) vittük át 5 000 sejt/lyuk mennyiségben, 200 µl-re kiegészítve DMEM/F-12 10% FBS-sel vegyített oldattal. Majd 65 °C-on 30 vagy 60 másodpercig inkubáltuk modellezve a lézerkezelés termikus hatását. Ezt követően a sejtproliferáció értékelése 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-yl]-2,5-difenil tetrazolium-bromid (MTT) assay segítségével történt 24 és 48 óránál, a piacon elérhető MTT assay kit (American Type Culture Collection, katalógusszám: #30-1010K, Manassas, VA) segítségével. A kezelt és a kontroll csoport mintáinak vizsgálatát összesen a lemez 6 lyukában ismételtük. Az életképes sejtek számát 24 és 48 óránál határoztuk meg, a sejteket 1mg/ml MTT-ben inkubáltuk 4 órán át. Az MTT-t hasznosított élő sejtek formazan kristályok formájában akkumulálódtak, melyet 90% izopropil-alkohol, 2,5% SDS és 0.004 N sósav oldatában oldottunk, majd az oldat optikai denzitását 570 nm-nek mértük.

5.1.3. Fastin Assay Elastin kimutatásához

A vizsgálat elvégzéséhez a simaizomsejt kultúra egy részét 96 lyukú lemezre (5000 sejt/lyuk) (Costar, Cambridge, MA) vittük át, a sejtek 200 µl 10% FBS tartalmú DMEM/F-12 oldatban kerültek felvételre és közel 100 százalékos konfluenciáig folytattuk a tenyésztést. A felhasználandó mediumot előmelegítettük 65 °C-ra, majd a sejtekre rámérve 30 vagy 60 másodpercig termosztátba helyeztük. A kezelt és a kontroll csoport mintáinak vizsgálatát összesen a lemez 6 lyukában ismételtük. A felülúszó és a sejtlyizátumok gyűjtése a Fastin Elastin assay kezelés megkezdését követő 48 óra múlva történt. A kezelést Fastin Elastin assay kit (Biocolor Ltd, UK) végeztük a gyártó utasításainak megfelelően. A Fastin Elastin assay egy kvantitatív festékkötődési eljárás, ami az elasztin kimutatására szolgál biológiai mintákban. Az alkalmazott festék négyszeresen telített 5, 10, 15, 20-tetrafenil-21,23-porfirin (TPPS). A festék az emlős elasztinban található bázikus és nem poláros aminosav szekvenciákhoz kötődik. A festék-kötött elasztint minden mintából és sztenderdből egyaránt 513 nm-en mértük. Minden mérést négyszer ismételtünk. A minták összehasonlításához az elasztin mennyiségét sejtszámra normalizáltuk.

5.1.4. Sircol Kollagén Assay

A Sircol Assay (Biocolor Ltd., UK) is festékkötődési eljárás, melynek célja a sav- és pepszin-oldékony kollagén molekulák kimutatása. Az assay segítségével megbecsülhető a gyors növekedési és fejlődési fázisában a kollagén szintézis sebessége. A Sircol assay in vitro sejt kultúrában és in vitro extracelluláris mátrixban termelődött kollagén mennyiségét is képes mérni. A simaizomsejteket 96 lyukú lemezen (5000 sejt/lyuk) (Costar, Cambridge, MA) tenyésztettük, a sejtek 200 µl 10% FBS tartalmú DMEM/F-12 oldatban kerültek felvételre és közel 100 százalékos konfluenciáig folytattuk a tenyésztést. A felhasználandó médiumot előmelegítettük 65 °C-ra, majd a sejtekre rámérve 30 vagy 60 másodpercig termosztátba helyeztük. A kezelt és a kontroll csoport mintáinak vizsgálatát összesen a lemez 6 lyukában ismételtük. A felülúszó és a sejtlyizátumok gyűjtése az assay kezelés megkezdését követő 48 óra múlva történt. A kollagén mennyiségének meghatározása Sircol kollagén assay segítségével történt, a gyártó utasításainak megfelelően. Az elhasznált médium eltávolítását követően a sejtekhez 0,5M hideg ecetsav és 0,1 mg/ml pepszin elegyét adtuk hozzá. A

kivonatokat Sirius vörös festékkel inkubáltuk, majd detektáltuk az abszorbanciát 555 nm-en, spektrofotométer segítségével.

5.1.5. Speciális számítások és statisztikai feldolgozás

Az adatok feldolgozását többszemponos varianciaanalízissel végeztük (ANOVA). Szignifikánsnak tekintettük, ha $p < 0.05$. A statisztikai számításokat SigmaStat software-rel végeztük el (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

5.2. Levator-urethra távolság (LUG) meghatározása transperinealis 3D ultrahanggal és a különböző típusú kismedencei prolapszusok összefüggésének vizsgálata

5.2.1. Betegcsoport

Retrospektív kohort vizsgálatunkban 98 női páciens vett részt. A beválogatási kritériumok alapján minden páciensnek kismedencei süllyedéses panaszai voltak. Kizárásra kerültek azon esetek, ahol a dokumentáció kitöltése nem megfelelően történt és ahol a rögzített ultrahang volumen adatok pontos feldolgozásra nem voltak alkalmasak. A vizsgálat etikai engedéllyel rendelkezett. Minden páciens esetében megtörtént a demográfiai alapadatok, a szülészeti és sebészeti előzmények felvétele, valamint a POPQ vizsgálat és a LUG mérése.

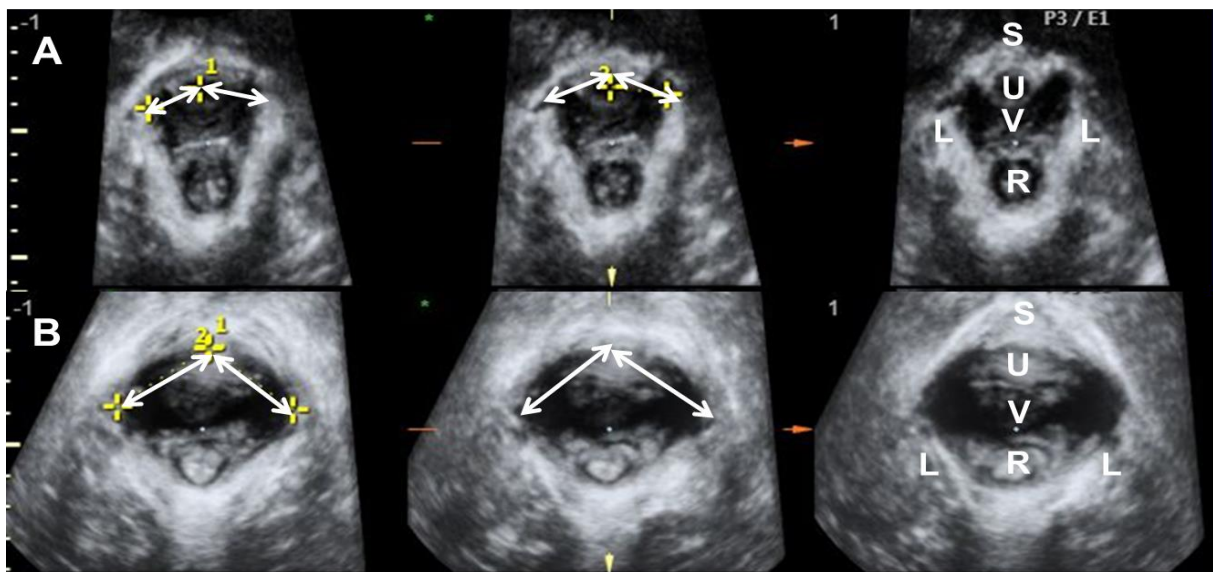
5.2.2. A kismedencei süllyedés mértékének megállapítása

A kismedencei süllyedés mértékének megállapítása a korábbi fejezetben is ismertetett POPQ pontrendszer felvételével történt. Azon betegek kerültek a vizsgálatra bevonásra, ahol a süllyedéses panaszok mellett (pl.: kidudorodás vagy csomó érzése, ill. „valami mintha kicsúszna a hüvelyemből”) a POPQ vizsgálat szerint dokumentálhatóan II. vagy ennél nagyobb stádiumú anterior vagy posterior kompartmentet érintő prolapszus VAGY a hüvely teljes hosszának legalább felét meghaladó apikális süllyedés volt jelen. Az apikális prolapszus tekintetében figyelembe vettük a korábbi vizsgálatok során alkalmazott beválogatási mértéket is [87]. Vizsgálatunk céljainak megfelelően a prolapszusokat a POPQ vizsgálat alapján enyhe (II. stádium) és súlyos (III. és IV. stádium) csoportokra osztottuk, valamint felosztást végeztünk aszerint is, hogy mely kompartmenteket érinti. Ezek alapján: 1-es típus: csak a mellső kompartmentet érintő prolapszus, 2-es típus: csak a hátsó kompartmentet érintő prolapszus, 3-as típus: a mellső és a hátsó kompartmentet érintő prolapszus, 4-es típus az apikális kompartmentet, vagy apikális kompartmentet is érintő prolapszus. A vizsgálat elsődleges célja a levator avulsio vizsgálata volt, melyet három kategóriába soroltunk: nincs sérülés, egyoldali avulzió, ill. kétoldali avulsió.

5.2.3. A LUG mérése 3D Transperineális Tomografikus Ultrahang vizsgálattal

A páciensek vizsgálata hátsó kőmetsző helyzetben történt. A transzdúcert (hasi vagy hüvelyi vizsgálófej (GE Healthcare, Voluson E8, Ausztria) a hüvelybemenethez és a külső húgycsőnyíláshoz illesztve történt a leképezés, olyan módon, hogy a vizsgálófej hossz tengelye a páciens testének hossz tengelyéhez illeszkedett és a leképezés során nem gyakoroltunk nyomást a test illeszkedő területére. A volumen felvétele nyugalmi állapotban történt, mentésre került és feldolgozása később történt meg a 4D View software segítségével (Ver. 5.0 GE Medical Systems). A volumenek feldolgozása az irodalomban elfogadott módon történt [68]. Azonosításra került az a mid-sagittális axiális sík, ahol a hiátus mérete a legkisebb és ezt a síkot használtuk a további mérések elvégzésére. Tomografikus képeket hoztunk létre ebben a síkban, valamint fölötté 2.5 ill. 5 mm-rel. A LUG mérése során a kalipert az urethra közepén

helyeztük el, majd onnan mértünk a ramus pubis inferioron lévő izomtapadás legmediálisabb pontjáig. A mérést mindkét oldalon elvégeztük és rögzítettük. Bár az LUG mérésének eredeti Dietz általi leírása a mérést az izomkontrakció állapotában javasolta, az azóta megjelent közlemények szerint azonban a nyugalmi és a kontrakció során mért LUG nem különbözik egymástól [88]. A 4. ábra mutatja a LUG mérését normál tartományban lévő LUG és abnormális LUG eseteiben.



4. ábra

Három megfelelő síkban vizsgált TUI szelet levator ani avulsio nélkül (A) és bilaterális avulsioval (B). Minden mérés (nyilak) az (A) páciensnél normál tartományban (25 mm alatt, átlagosan 20 mm) a (B) esetben kétoldali kóros (átlag 32 mm), mely megfelel kétoldali levator avulzióknak. S symphysis pubis, U urethra, V vagina, R rectum, L levator ani.

5.2.4. Speciális számítások és statisztikai feldolgozás

A statisztikai számításokat minden lényeges változó esetén elvégeztük. A folyamatos változók eseteiben megtörtént az átlagok és a standard deviációk számítása. A kategorikus változók eseteiben frekvencia és százalékos arány kiszámítását végeztük el. Student-féle t-próbát használtunk két csoport közötti átlagértékek összehasonlítására. Multinominális

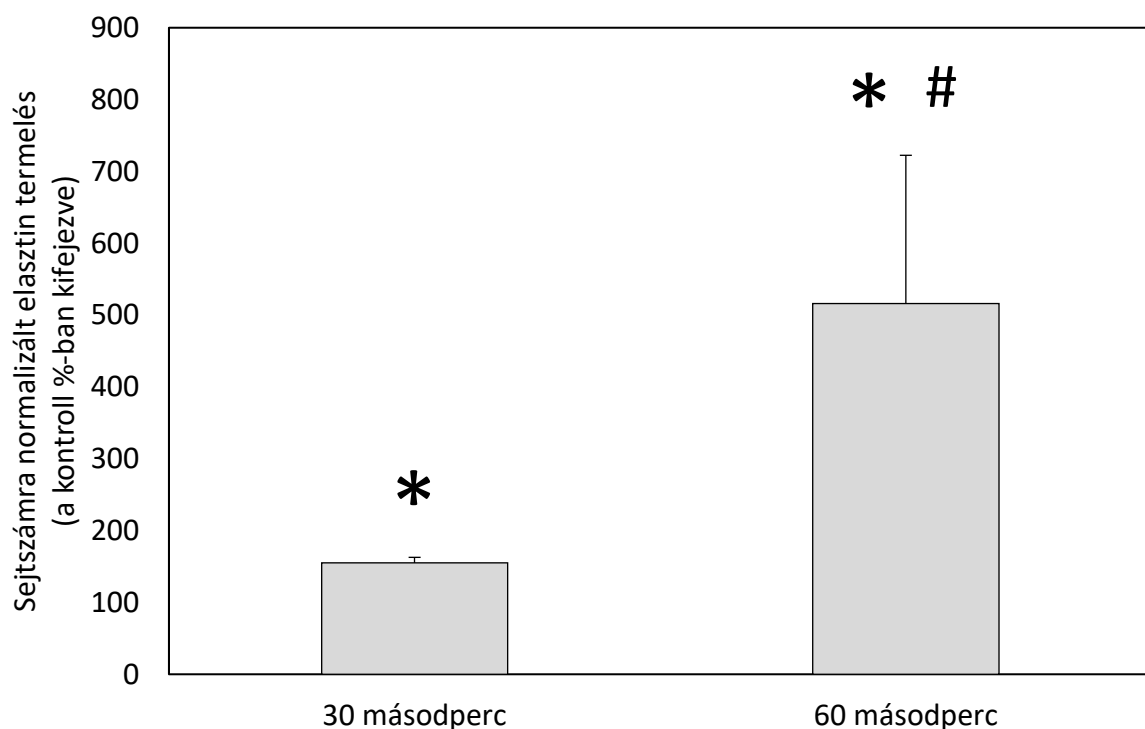
logisztikus regressziós algoritmust (generalized logit model) használtunk a prolapszus stádiuma és típusa, valamint a levator sérülés összefüggésének vizsgálatára. A statisztikai számításokat az SAS software-rel végeztük (Ver. 9.4, SAS Institute Inc, Cary, NC, USA). A szignifikancia szintet $\alpha=0.05$ határoztuk meg.

6. Eredmények

6.1. Hőhatás vizsgálata a hüvelyfali simaizomsejtek elasztin és kollagén termelésére

A hőhatás (65 °C, 30 vagy 60 másodpercig, 48 óránál mérve) nem okozott jelentős változást a hüvelyfali simaizom sejt proliferáció tekintetében (relatív sejtszám, átlag±SD, 0.34±0.01 vs. 0.34±0.01 vs. 0.35±0.01, P=NS).

Szignifikáns emelkedés volt mérhető a sejtfelszíni elasztin mennyiségét tekintve a hőhatás után 48 órával [átlag±SD, 30 sec 155 ± 5% a kontrollhoz képest (p<0.01), illetve 60 sec 516 ± 40% a kontrollhoz képest (p<0.01) (5. ábra)].

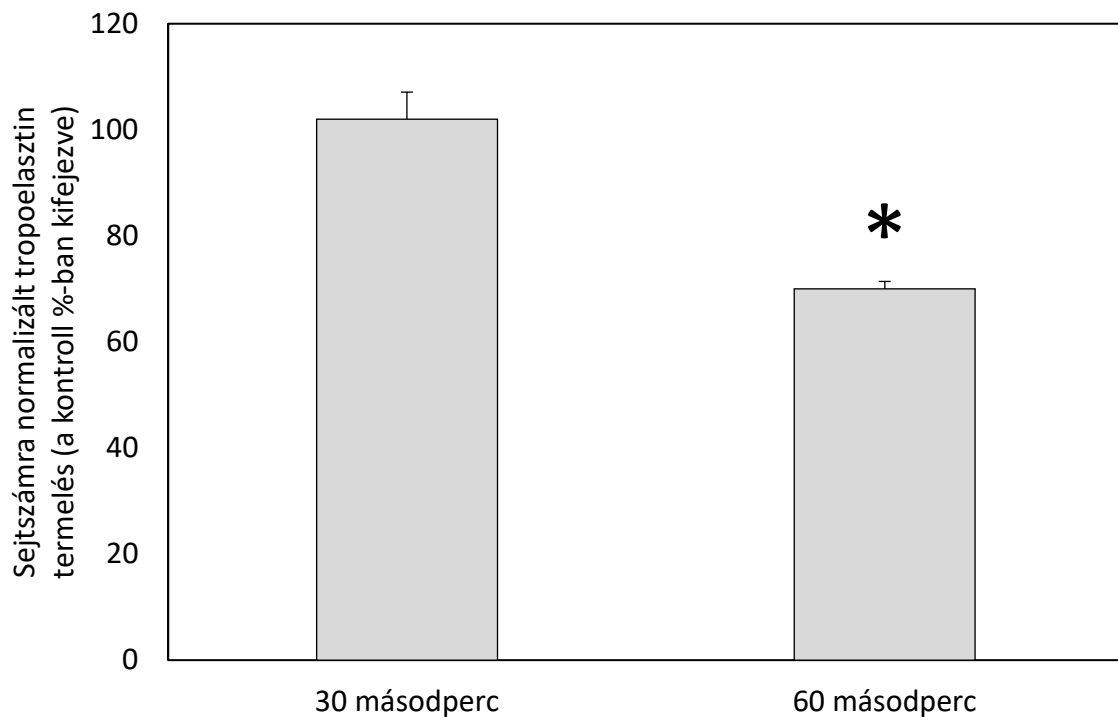


5. ábra

A hőhatás (65 °C) után 48 órával mért hüvelyi simaizom sejtfelszíni elasztin mennyisége a kontroll %-ban kifejezve. Az elasztin termelődés szignifikánsan emelkedett a kontrollhoz képest a hőhatás következtében (p<0.01). Hasonlóan szignifikáns emelkedést mértünk a hőhatásidő függvényében is (# p<0.01).*

Ugyanakkor a 60 másodperces hőhatásnak kitett sejtek esetében a kontrollhoz képest szignifikánsan kevesebb tropoelasztin volt mérhető a tenyésztő médiumban 48 óra

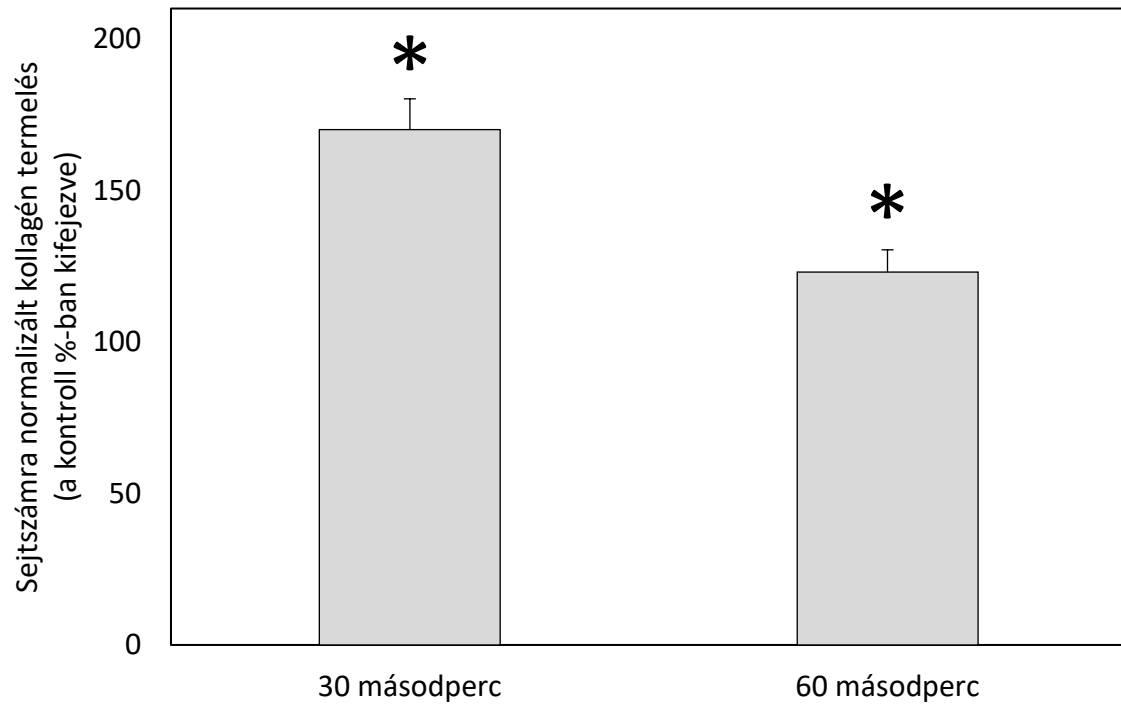
múlva a kontrollhoz képest. 30 másodperces hőhatás esetén nem tapasztaltunk szignifikáns változást [átlag \pm SD, 30 sec 102 \pm 5% a kontrollhoz képest (P=NS), illetve 60 sec 70 \pm 2% a kontrollhoz képest (P=0.04) (6. ábra)].



6. ábra

*A hőhatás (65 °C) után 48 órával a hüvelyi simaizom sejt kultúra médiumában mért tropoelasztin mennyisége a kontroll %-ban kifejezve. A kontrollhoz képest a csökkenés szignifikáns 60 másodpercig tartó hőhatás esetén, de nem szignifikáns 30 másodpercig tartó hőhatás esetén (*p=0.04.)*

Szignifikáns emelkedés volt mérhető a sejtfelszíni kollagén termelést tekintve a hőhatás után 48 órával [átlag \pm SD, 30 sec 170 \pm 6% a kontrollhoz képest (P<0.01), illetve 60 sec 123 \pm 6% a kontrollhoz képest (P<0.01) (7. ábra)].



7. ábra

A hőhatás (65 °C) után 48 órával mért hüvelyi simaizom sejtfelszíni kollagén termelés. A kollagén termelődés szignifikánsan emelkedett a hőhatás eredményeképpen a kontrollhoz képest 30 és 60 másodperces hőhatás esetén is ($p < 0.01$).*

Hőhatást követően a sejtenyésző médiumba szekretált kollagén szintjében nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést [átlag \pm SD, 30 sec $120 \pm 20\%$ a kontrollhoz képest ($P=NS$), illetve 60 sec $100 \pm 20\%$ a kontrollhoz képest ($P=NS$)].

6.2. Levator-urethra távolság (LUG) meghatározása transperinealis 3D ultrahanggal és a különböző típusú kismedencei prolapszusok összefüggésének vizsgálata

A vizgálatba 98 páciens került bevonásra, akiknek prolapszussal összefüggő panaszai voltak. Átlagos életkoruk 63 év volt (\pm SD, \pm 13), átlagosan három előzményi terhességet (\pm SD, \pm 1) és három előzményi szülést (\pm SD, \pm 1) regisztráltunk. Az átlagos BMI 30-nak adódott (\pm SD, \pm 7). A beválogatott páciensek átlagos POP stádiuma 2 volt és 40 esetben szerepelt az előzményben prolapszus ellenes műtét vagy hysterectomia (4. táblázat).

<i>Változó</i>	<i>átlag \pm SD vagy n (%)</i>
<i>Esetszám, N</i>	<i>98</i>
<i>Életkor (év)</i>	<i>63 \pm 13</i>
<i>Terhességek száma</i>	<i>3 \pm 1</i>
<i>Szülések száma</i>	<i>3 \pm 1</i>
<i>BMI</i>	<i>30 \pm 7</i>
<i>POP stádium (átlag, mintaterjedelem)</i>	<i>2 (2-4)</i>
<i>Prolapszus ellenes műtét vagy hysterectomia az előzményben</i>	<i>40 (41)</i>

4. táblázat

A vizsgálati csoport klinikai jellemzői

Mind a 98 páciens klinikai vizsgálata során felvételre kerültek a POP Q statusz koordináta pontjai. Az átlagos koordinátákat és pontonként a mintaterjedelmet az 5. táblázat mutatja.

<i>POP-Q koordináták</i>	<i>Átlag ± SD (cm)</i>	<i>Mintaterjedelem</i>
<i>Aa</i>	<i>-0.6±1.5</i>	<i>-3 - +3</i>
<i>Ba</i>	<i>-0.3±1.7</i>	<i>-3 - +6</i>
<i>C</i>	<i>-4.6±4</i>	<i>-9 - +8</i>
<i>gh</i>	<i>3.9±1</i>	<i>2 - 7</i>
<i>pb</i>	<i>3.1±0.7</i>	<i>1 - 4.5</i>
<i>tvI</i>	<i>9.7±1.4</i>	<i>6 - 13</i>
<i>Ap</i>	<i>-1.1±1.3</i>	<i>-3 - +3</i>
<i>Bp</i>	<i>-1.0±1.4</i>	<i>-3 - +5</i>
<i>D</i>	<i>-6.8±3.3</i>	<i>-12 - +6</i>

5. táblázat

A bevont páciensek klinikai vizsgálatai alapján felvett POP Q státuszok átlagos koordinátái

Aa, a mellső hüvelyfal azon pontja, amely 3 cm-rel proximálisan található a külső húgycsőnyílástól (lehetséges értékei -3-tól +3-ig); Ba, a mellső hüvelyfal Aa pont és a cervix vagy a mellső áthajlás közötti szakaszának legdisztálisabban elhelyezkedő pontja; C, a cervix vagy -hysterectomiát követően- a hüvelycsonk legdisztálisabb pontja; D, a hátsó fornix (a cervix hiánya esetén nem használandó); Ap, a hátsó hüvelyfal azon pontja, amely 3 cm-rel proximálisan található a hymentől (lehetséges értékei -3-tól +3-ig); Bp, a hátsó hüvelyfal Ap pont és a cervix vagy a hátsó áthajlás közötti szakaszának legdisztálisabban elhelyezkedő pontja; gh, genital hiatus: a külső húgycsőnyílás és a hymen hátsó középpontja közötti távolság; pb, perineal body: a hymen hátsó középpontja és az anus középpontja közötti távolság; tvI, teljes hüvelyhossz

A prolapszusok átlagos stádiuma 2 volt. 56 páciens esetében a prolapszus csak egy hüvelyi kompartmentet érintett. 23 esetben találtunk két és 19 esetben három kompartmentet érintő süllyedést. A vizsgált mintában a leggyakrabban érintett kompartment az anterior volt.

34 nő esetében csak az anterior, míg 19 páciensnél csak a posterior kompartmentet érintette a süllyedés. 13 nőnél anterior és posterior prolapszus egyaránt jelen volt. A LUG szignifikánsan nagyobbak adódtak a több kompartmentet érintő prolapszusban szenvedő páciensekben, mint az egy kompartmentre korlátozódó prolapszus esetén ($28.9 \pm 4.1 \text{ mm}$ vs. $22.7 \pm 4.1 \text{ mm}$, $p < 0.01$). Hasonlóan, súlyosabb stádiumú (3-4. stádium) prolapszus esetén az LUG szintén szignifikánsan nagyobbak adódtak, mint enyhe fokú (II. stádium) esetben ($28.8 \pm 4.7 \text{ mm}$ vs. $23.3 \pm 4.5 \text{ mm}$, $p < 0.01$). A súlyos fokú prolapszusban szenvedő páciensek esetében 32x gyakrabban fordult elő kétoldali levator avulzió mint azoknál, akinél a prolapszus enyhe stádiumú volt (6. táblázat).

	Levator avulzió	Odds Ratio	Konfidencia intervallum (95%)	
Stádium (3+4) vs. 2	Egyoldali vs. Avulzió nélkül	5.61	0.55	57.02
Stádium (3+4) vs. 2	Kétoldali vs. Avulzió nélkül	32.25	3.87	268.47

6. táblázat

A prolapszus stádiuma és a levator avulzió (Levator urethra távolság $\geq 25 \text{ mm}$) közötti összefüggések (egyoldali vs. kétoldali)

Azon pácienseknél, akiknél a prolapszus két kompartmentet is érint 6.6x nagyobb eséllyel mutatható ki kétoldali károsodás, mint azoknál, akiknél a prolapszus csak egy kompartmentre korlátozódik. Azon betegeknél, ahol a prolapszus mindhárom vaginális kompartmentet érinti, 75.8x gyakrabban fordul elő levator avulzió, mint azoknál ahol a prolapszus csak egy területet érint (7. táblázat).

	<i>Levator Avulzió</i>	<i>Odds Ratio</i>	<i>Konfidencia intervallum (95%)</i>	
<i>2 vs. 1 kompartment</i>	<i>Egyoldali vs. Avulzió nélkül</i>	<i>2.04</i>	<i>0.63</i>	<i>6.65</i>
<i>2 vs. 1 kompartment</i>	<i>Kétoldali vs. Avulzió nélkül</i>	<i>6.56</i>	<i>1.81</i>	<i>23.78</i>
<i>3 vs. 1 kompartment</i>	<i>Egyoldali vs. Avulzió nélkül</i>	<i>9.33</i>	<i>0.96</i>	<i>90.63</i>
<i>3 vs. 1 kompartment</i>	<i>Kétoldali vs. Avulzió nélkül</i>	<i>75.83</i>	<i>8.31</i>	<i>691.71</i>

7. táblázat

Az érintett kompartmentek száma és a levator avulzió (Levator urethra távolság $\geq 25\text{mm}$) közötti összefüggések (egyoldali vs. kétoldali)

Ahogy a Betegadatok és módszerek fejezetben kifejtésre került a vizsgálat céljainak megfelelően felosztást végeztünk aszerint, hogy a prolapszus mely kompartmenteket érinti. Ezek alapján: 1-es típus: csak a mellső kompartmentet érintő prolapszus, 2-es típus: csak a hátsó kompartmentet érintő prolapszus, 3-as típus: a mellső és a hátsó kompartmentet érintő prolapszus, 4-es típus az apikális kompartmentet, vagy apikális kompartmentet is érintő prolapszus.

Azt találtuk, hogy az apikális régiót is érintő (4-es típus) POP-ban 8x nagyobb eséllyel találunk unilaterális avulziót és 57x nagyobb eséllyel találunk bilaterális avulziót mint mint azon esetekben ahol a POP csak a posterior kompartmentet érinti (2-es típus) (8. táblázat).

	Levator Avulzió	Odds Ratio	Konfidencia intervallum (95%)	
1 vs. 2 típus	<i>Egyoldali vs. Avulzió nélkül</i>	2.63	0.61	11.30
1 vs. 2 típus	<i>Kétoldali vs. Avulzió nélkül</i>	3.95	0.42	37.49
3 vs. 2 típus	<i>Egyoldali vs. Avulzió nélkül</i>	5.00	0.87	28.86
3 vs. 2 típus	<i>Kétoldali vs. Avulzió nélkül</i>	9.00	0.75	107.37
4 vs. 2 típus	<i>Egyoldali vs. Avulzió nélkül</i>	8.00	1.51	42.45
4 vs. 2 típus	<i>Kétoldali vs. Avulzió nélkül</i>	57.00	6.00	541.41

8. táblázat

A prolapszusok típusai [1-es típus (csak a mellső kompartment érintő), 2-es típus (csak a hátsó kompartmentet érintő), 3-as típus (a mellső és a hátsó kompartmentet érintő), 4-es típus (az apikális kompartmentet, vagy apikális kompartmentet is érintő)] és a levator avulzió (LUG ≥ 25mm) (egyoldali vs. kétoldali) közötti összefüggések

7. Megbeszélés

A stressz inkontinencia a leggyakoribb típusú vizelet inkontinencia [89], melynek oka a hasüreg átmeneti nyomásfokozódása és a kontinenciáért felelős struktúrák, úgymint a hólyagnyak, az urethra és más kismedencei struktúrák meggyengülése [44]. A kontinens állapot megőrzéséhez elengedhetetlenül fontos a kollagén, az elasztikus kötőszövetek és az izomstruktúrák megléte és megfelelő működése, mely struktúrák az életkor előrehaladtával meggyengülnek [46]. Az urethra kontinenciában betöltött szerepét erősíthetik a különböző energia közlésen alapuló, szöveti feszességet elősegítő terápiák. Vizsgálatunk során azt találtuk, hogy a hőhatás nem okoz simaizomsejt proliferációt, de pozitív hatással bír a kollagén és elasztin szintézisre.

Számos közlemény foglalkozik a non-ablatív, alacsony energiájú rádiófrekvenciás kezelésekkel, a stressz inkontinencia kezelési lehetőségeiként [90, 91]. Ezen kezelési modalitásokat az FDA a SUI kezelésére befogadta (Renesa/Lyrette, Novasys Medical Inc., Newark, CA) [90]. A proximális urethrára gyakorolt alacsony energiájú hőhatás a periurethrális tér kis régióiban kollagén denaturációt okoz, mely a szöveti compliance változásához vezet, funkciójavulást eredményezve. A kezelés során a periurethrális szövetek hőmérséklete 65 °C-ra emelkedik. Számos más olyan kezelési lehetőség került már leírásra, amelyek szintén a hüvelyfal szöveti remodellációját célozzák, úgymint az Er:YAG lézer [92], a CO₂ lézer [93], illetve más, rádiófrekvenciával működő kezelési megoldások [91]. Ezek mindegyike végső soron termikus hatást vált ki mintegy 0.5 mm mélyen a hüvelyfalban.

Vizsgálataink során azt találtuk, hogy a szövetet 65 °C-ra melegítő 30 ill. 60 másodpercig tartó hőhatás nem okoz proliferációt a hüvelyfali simaizom sejtekben. Az MTT assay-t 48 órával a hőhatás után végezve azt tapasztaltuk, hogy nem volt szignifikáns különbség a hőhatásnak kitett és a kontroll sejtek életképessége között. Eredményeink azt sugallják, hogy a hüvelyfali szövetek egy percre, vagy kevesebb ideig tartó, 65 °C-ra történő melegítésének nincs negatív hatása a sejtek életképességére. Ugyanakkor megjegyzendő, hogy a simaizomtól eltérő sejtek, mint pl. az idegsejtek, sokkal szenzitívebbek lehetnek a hőhatásra. Megvizsgáltuk a hőhatásnak kitett simaizomsejtek kollagén és elasztin szintézisét is. Mindkét sejt kultúrában vizsgálva a sejt felszíni és a médiumban lévő elasztin és kollagén

mennyiségét megállapítottuk, hogy a hő hatására az elasztin szintje mindkét esetben szignifikánsan emelkedik. Hatvan másodperccel a hőhatás után már mintegy ötszörös elasztin termelődést mértünk (sejtszámra normalizálva). Ezzel ellentétben a tropoelasztin esetén nem láttunk hasonló emelkedést a médiumban a hőhatás után: a tropoelasztin produkció 30 százalékkal csökkent. Ez valószínűleg azzal a ténnyel magyarázható, hogy a simaizomsejtek elasztin termelése inkább sejtfelszíni elasztinban valósul meg. A kollagén termelés vizsgálata során a hőhatás után szignifikánsan magasabb értékeket találtunk a hüvelyfali simaizomsejt lizátumokban a kontrollhoz képest. Mind 30, mind 60 másodperces hőkezelés után szignifikánsan magasabb kollagén tartalmat mértünk. A hőhatás ugyanakkor nem befolyásolta a szekretált kollagén mértékét a kontrollhoz képest.

Ismereteink szerint munkacsoportunk elsőként vizsgálta a hőkezelés hatását a hüvelyfali simaizom sejtekre. Eredményeink alátámasztják a hipotézist, miszerint a hüvelyfal hőkezelése pozitív hatással bír a hüvelyfal szöveti remodellációjára, az elasztin és a kollagén termelés fokozására a kötőszövet strukturális változásán keresztül. A hőhatás leginkább a sejtfelszíni elasztin és kollagén termelésre van hatással, mely azt sugallja, hogy az újonnan képződő extracelluláris mátrix molekulák a hüvelyfali simaizomsejtek közvetlen környezetében maradnak.

Vizsgálatunk korlátai között említendő a kutatás *in vitro* természete és a kis mintaszám. A statikus környezet és az egyszerűsített laboratóriumi modell természetszerűen nem képes pontosan modellezni a hüvelyfal és urethra komplex *in vivo* környezetét. Emellett vizsgálatunkban a tropoelasztin mérése történt (az érett insolubilis elasztin indirekt meghatározásaként) és nem vizsgáltunk más degradációs folyamatokat a különböző mátrix metalloproteáz expressziók mérése által. Az érett elasztin és kollagén meghatározása az extracelluláris mátrixba szekretált tropoelasztin és tropokollagén vizsgálatokból retrospektíven történt. Ebben a sejt kultúrában az újonnan képződött tropoelasztin és tropokollagén gyűjtése a tápoldatból történt, ugyanakkor az érett formák a tenyésztőlemezzen találhatóak. A hőmérséklet pontos beállítása és a két expozíciós idő kiválasztásánál a korábban az FDA által is elfogadott kezelési modalitást vettük figyelembe.

A hüvelyfali simaizomsejtekre gyakorolt hőkezelés vizsgálatát követően megállapíthatjuk, hogy a hőkezelés egyértelműen változást okoz a hüvelyfal és a periurethrális régió simaizom sejtjeinek extracelluláris mátrixában, mely felelős lehet számos innovatív

kezelési lehetőség hatásáért. A kezelés hosszú távú hatásai nem ismertek. További in vitro és in vivo vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy teljesen megértsük a hőhatásra alapozott újabb kezelési lehetőségek hatásmechanizmusát és lehetséges mellékhatásait.

A vizeletinkontinenciához hasonlóan a kismedencei süllyedéses kórképek szintén gyakoriak és az életminőség jelentős romlását eredményezhetik az érintett páciensek körében. A sebészi kezelést igénylő prolapszusok élettartam prevalenciája 11 % körüli, míg a prolapszus ellenes műtétek utáni kiújulás valószínűsége eléri a 30%-ot [94]. A magas kiújulási ráta szükségessé teszi olyan új diagnosztikus eljárások bevezetését, amelyek növelhetik a műtétes korrekciók tartósságának esélyét.

Vizsgálatunk célja a levator-urethra távolság (Levator-urethra gap - LUG) meghatározása volt transperinealis 3D ultrahang segítségével különböző típusú kismedencei prolapszusokban, valamint a prolapszus és a levator avulzió esetleges összefüggéseinek feltárása. Azt találtuk, hogy súlyosabb prolapszus esetén nagyobb eséllyel mutatható ki kétoldali levator avulzió, mint enyhébb prolapszus esetén. Emellett bizonyítottuk, hogy azon betegeknél, ahol a prolapszus mindhárom vaginális kompartmentet érinti, szintén gyakrabban fordul elő kétoldali levator avulzió, mint azoknál ahol a prolapszus csak egy területet érint. Hasonlóan gyakrabban fordult elő kétoldali levator izom avulzió azon prolapszusoknál, amelyek az apikális kompartmentet érintik mint azoknál, ahol a prolapszus csak a hátsó kompartmentet érinti. Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a súlyos, több kompartmentet érintő vagy az apikális kompartmentet érintő prolapszusban szenvedő nők körében a leggyakoribb a kétoldali levator avulzió. Klinikailag ezen prolapszusok megoldása gyakran a legnehezebb, ugyanakkor még adekvát terápia után is ezen prolapszusok kiújulása történik meg legnagyobb eséllyel. Ezen prolapszusok operatív megoldásai utáni ismételt kiújulásában –véleményünk szerint– nagy szerepe van annak, hogy a primer műtét előtt a levator avulzió nem kerül felismerésre és a primer műtét során annak korrekciója nem történik meg. A levator izomkomplexen táguló szélesebb nyílás miatt a műtéti területet ellenállás nélküli nyomás éri a hasüreg felől, mely komoly szerepet játszhat a rosszabb műtéti eredményekben. Hasonlóan a mi eredményeinkhez, más munkacsoportok arra a következtetésre jutottak, hogy azon nőknél, akiknél levator avulzió kimutatható kétszer nagyobb eséllyel diagnosztizálható II. vagy magasabb stádiumú prolapszus mint azoknál,

akiknél nincs avulzió [31]. Az avulzió eredményeképpen megnő a cystokele és az uterovaginalis prolapszus esélye is. Az MR- vagy ultrahangvizsgálat során felismert pubovisceralis avulziók nem csak magasabb stádiumú prolapszussal hozhatóak összefüggésbe, de ezen esetekben gyakoribb a prolapszus kiújulása a prolapszus ellenes műtétek után is [95]. A kismencedei süllyedés műtét utáni kiújulásának esélye akkor a legkisebb (mintegy 11%), ha a betegség és így a műtétes megoldás is csak a hátsó kompartmentet érintette [96]. Ugyanakkor a legnagyobb eséllyel (mintegy 52 %-ban) azon esetekben újul ki a kórkép a műtét után, ha a süllyedés levator avulzióval is társult [97, 98]. Ezzel egybecsengően vizsgálatunk során megállapítottuk, hogy az izolált hátsó kompartment süllyedésekkel jár együtt legkisebb eséllyel a levator avulzió. Valószínűsíthető, hogy a hátsó kompartment műtétei után észlelt alacsony kiújulási ráta részben a levator avulzió meglétének alacsony esélyével magyarázható [99].

Vizsgálatunk interpretációjánál számos korlátozó tényezővel néztünk szembe. A viszonylag kis mintaszám mellett megjegyzendő, hogy a fizikális vizsgálatot nyugalmi helyzetben végeztük, míg a POPQ státusz eredeti leírásában a koordináták felvétele maximális Valsalva manőver mellett történt. Ugyanakkor Dietz és mtsai. mértékadó közleményükben bizonyították, hogy a nyugalmi helyzet nem befolyásolja a levator defektusok diagnosztizálásának esélyét, így a LUG mérése céljából történő volumen felvétele nyugalmi helyzetben is történhet [88]. Fontos körülmény, hogy vizsgálatunkba csak olyan páciensek kerültek bevonásra, akik süllyedéses tüneteket panaszoltak és a kismencedei süllyedés a fizikális vizsgálat során is megerősítést nyert. Nem kerültek bevonásra tehát azok az esetek, akik bár tünetekkel bírtak, de a vizsgálat során a süllyedéses kórkép nem került igazolásra. Fentiek miatt fontosnak tartjuk, hogy nagyobb esetszámmal történő vizsgálatokkal kerüljenek igazolásra a POP és a LUG között feltárt összefüggések. Összefoglalásként megállapítottuk, hogy a nyugalmi helyzetben történt LUG mérésével igazolt kétoldali levator ani avulzió több kompartmentet érintő súlyosabb prolapszussal járhat együtt.

A medencefenék diszfunkciói, elsősorban a vizelet inkontinencia és a kismedencei süllyedésses kórképek magas prevalenciája a fejlett világ előregedő típusú társadalmában mindinkább nagyobb kihívást jelentenek úgy a pácienseknek, mind az ellátást végző orvosoknak és az egészségügyi ellátó rendszereknek egyaránt. A tartósan magas egészséggel összefüggő életminőség iránti igény a fentiek tükrében újabb kutatásokra, újabb diagnosztikus és terápiás technikák bevezetésére sarkallja a területen dolgozó kutatókat. Jelen munka ezen kihívások területén kívánja elősegíteni az orvostudomány fejlődését.

8. Az értekezés új tudományos eredményei

Ismereteink szerint munkacsoportunk elsőként vizsgálta a hőkezelés hatását a hüvelyfali simaizom sejtekre.

1. Vizsgálataink során azt találtuk, hogy a szövetet 65 °C-ra melegítő 30 ill. 60 másodpercig tartó hőhatás nem okoz proliferációt a hüvelyfali simaizom sejtekben.
2. Eredményeink azt sugallják, hogy a hüvelyfali szövetek egy percre, vagy kevesebb ideig tartó, 65 °C-ra történő melegítésének nincs negatív hatása a sejtek életképességére.
3. A sejtfelszíni és a médiumban lévő elasztin és kollagén mennyiségét vizsgálva megállapítottuk, hogy a hő hatására az elasztin szintje mindkét esetben szignifikánsan emelkedik.
4. A kollagén termelés vizsgálata során a hőhatás után szignifikánsan magasabb értékeket találtunk a hüvelyfali simaizomsejt lizátumokban a kontrollhoz képest.

Eredményeink alátámasztják a hipotézist, miszerint a hüvelyfal hőkezelése pozitív hatással bír a hüvelyfal szöveti remodellációjára, az elasztin és a kollagén termelés fokozása, így a kötőszövet strukturális változásán keresztül.

Különböző típusú kismedencei prolapszusokban vizsgálva a levator-uretra távolságot

5. azt találtuk, hogy súlyosabb prolapszus esetén nagyobb eséllyel mutatható ki kétoldali levator avulzió, mint enyhébb prolapszus esetén.
6. Emellett bizonyítottuk, hogy azon betegeknél, ahol a prolapszus mindhárom vaginális kompartmentet érinti, szintén gyakrabban fordul elő kétoldali levator avulzió, mint azoknál, ahol a prolapszus csak egy területet érint.
7. Hasonlóan gyakrabban fordult elő kétoldali levator izom avulzió azon prolapszusoknál, amelyek az apikális kompartmentet érintik mint azoknál, ahol a prolapszus csak a hátsó kompartmentet érinti.

Összefoglalásként megállapítottuk, hogy a nyugalmi helyzetben történt LUG méréssel igazolt kétoldali levator ani avulzió több kompartmentet érintő súlyosabb prolapszussal járhat együtt.

9. Összefoglalás

A medencefenék diszfunkciói magukban foglalják az alsó húgyútak működési zavarait, a kismedencei süllyedést, a székletürítés zavarait, valamint a medencefenék funkcionális zavaraihoz köthető kismedencei fájdalmat és szexuális diszfunkciót. Ezen kórképek összesített élettartam prevalenciája a női populációban meghaladja az 50 százalékot. A medencefenék diszfunkcióinak okai multifaktoriálisak. A prolapszusok etiológiájában szerepet játszhat a hüvelyi szülés alatt létrejövő levator ani sérülés, melynek vizsgálatára újabban a levator-urethra távolság mérése terjedt el az irodalomban, mint a levator avulzió kvantitatív meghatározása. Kutatásunk során a m. levator ani egy- vagy kétoldali avulziója és az egyes hüvelyi kompartmenteket érintő prolapszus, valamint a POPQ statusz közötti lehetséges összefüggések feltárására törekedtünk. Azt találtuk, hogy súlyosabb prolapszus esetén nagyobb eséllyel mutatható ki kétoldali levator avulzió, mint enyhébb prolapszus esetén. Emellett bizonyítottuk, hogy azon betegeknél, ahol a prolapszus mindhárom vaginális kompartmentet érinti, szintén gyakrabban fordul elő kétoldali levator avulzió, mint azoknál, ahol a prolapszus csak egy területet érint. Hasonlóan gyakrabban fordult elő kétoldali levator izom avulzió azon prolapszusoknál, amelyek az apikális kompartmentet érintik mint azoknál, ahol a prolapszus csak a hátsó kompartmentet érinti. Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a súlyos, több kompartmentet érintő vagy az apikális kompartmentet érintő prolapszusban szenvedő nők körében a leggyakoribb a kétoldali levator avulzió. Összefoglalásként megállapítottuk, hogy a nyugalmi helyzetben történt LUG méréssel igazolt kétoldali levator ani avulzió több kompartmentet érintő súlyosabb prolapszussal járhat együtt. Egy másik gyakori kismedencei diszfunkcionális kórkép, a stressz inkontinencia kezelésében szerepet kapnak a lézer és az alacsony energiájú rádiófrekvenciás kezelések is, melyek közös jellemzője és fontos támadáspontja a hüvelyfalra gyakorolt hőhatás. Ennek érdekében vizsgálatunk egyik célja volt a hüvelyfali simaizomsejtek proliferációjának, valamint az elasztin és kollagén szintek mérése hőhatás után. Megállapíthatjuk, hogy a hőkezelés egyértelműen változást okoz a hüvelyfal és a periurethrális régió simaizom sejtjeinek extracelluláris mátrixában, az elasztin és a kollagén termelés fokozódik, mely felelős lehet számos innovatív kezelési lehetőség hatásáért.

10. Summary

Pelvic floor disease is a common term for lower urinary tract dysfunction, pelvic organ prolapse, defecation disorders, chronic pelvic pain and sexual dysfunction related to pelvic floor abnormalities. The total lifetime prevalence of pelvic floor disease is more than 50 percent in the female population. Background of the disease is multifactorial. One of the risk factors is vaginal delivery itself, when the anal levator muscle itself gets compromised. Traditionally the distance between the levator and the urethra is measured to quantitatively evaluate the avulsion of the levator muscle.

In one of our studies that is summarized in this thesis we focused on the possible association between the uni- or bilateral levator muscle avulsion, prolapses of different vaginal compartments and the POPQ status of the patients. We found that bilateral levator muscle avulsion is more likely to be associated with severe pelvic organ prolapse. Multi-compartment prolapses are also more frequently associated with bilateral levator avulsion. Patients with apical prolapses are also more likely to have bilateral levator avulsion, than those whom only suffer from posterior compartment prolapse. We found that the measurement of the levator urethra gap (LUG) at rest that refers to levator muscle avulsion might be an indicator for severe pelvic organ prolapse.

In the other study summarized in this thesis, we investigated a laboratory model for vaginal smooth muscle cell (SMC) response to heat exposure. Low frequency energy based methods by laser or radiofrequency play a role in the treatment of urinary stress incontinence. The theoretical basis of these methods is the thermal effect on vaginal SMC. Our aim was to investigate the effect of heat exposure on vaginal SMC proliferation, elastin and collagen production. We found that heat exposure has a positive effect on the extracellular matrix formation of vaginal SMC, as collagen and elastin production increases but proliferation rate of the cells is not compromised.

We believe that our findings give possible background for future research on the field of urogynecology.

11. Irodalomjegyzék

11.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke

- [1] KSH. Népmozgalom 2017. Statisztikai Tükör 2018;1-11.
- [2] Walters MD, Karram MM. Urogynecology and Reconstructive Pelvic Surgery. 2015;
- [3] Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. Urology 2003; 61: 37-49.
- [4] Thom DH, Brown JS. Reproductive and hormonal risk factors for urinary incontinence in later life: a review of the clinical and epidemiologic literature. J.Am.Geriatr.Soc. 1998; 46: 1411-1417.
- [5] Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, et al. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. JAMA 2008; 300: 1311-1316.
- [6] Majoros A, Bajory Z, Pytel A, et al. Egészségügyi szakmai irányelv – A felnőttkorban előforduló nem neurogén eredetű vizeletinkontinenciáról. Egészségügyi Közlöny 2016; 6: 1180.
- [7] Melville JL, Katon W, Delaney K, et al. Urinary incontinence in US women: a population-based study. Arch.Intern.Med. 2005; 165: 537-542.
- [8] Townsend MK, Danforth KN, Lifford KL, et al. Incidence and remission of urinary incontinence in middle-aged women. Am.J.Obstet.Gynecol. 2007; 197: 167.e1-167.e5.
- [9] Waetjen LE, Liao S, Johnson WO, et al. Factors associated with prevalent and incident urinary incontinence in a cohort of midlife women: a longitudinal analysis of data: study of women's health across the nation. Am.J.Epidemiol. 2007; 165: 309-318.
- [10] Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Int.Urogynecol.J. 2010; 21: 5-26.
- [11] Rortveit G, Brown JS, Thom DH, et al. Symptomatic pelvic organ prolapse: prevalence and risk factors in a population-based, racially diverse cohort. Obstet.Gynecol. 2007; 109: 1396-1403.
- [12] Bradley CS, Nygaard IE. Vaginal wall descensus and pelvic floor symptoms in older women. Obstet.Gynecol. 2005; 106: 759-766.

- [13] Handa VL, Lockhart ME, Fielding JR, et al. Racial differences in pelvic anatomy by magnetic resonance imaging. *Obstet.Gynecol.* 2008; 111: 914-920.
- [14] Hendrix SL, Clark A, Nygaard I, et al. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2002; 186: 1160-1166.
- [15] Thom DH, van den Eeden SK, Ragins AI, et al. Differences in prevalence of urinary incontinence by race/ethnicity. *J.Urol.* 2006; 175: 259-264.
- [16] Kim S, Harvey MA, Johnston S. A review of the epidemiology and pathophysiology of pelvic floor dysfunction: do racial differences matter? *J.Obstet.Gynaecol.Can.* 2005; 27: 251-259.
- [17] Fenner DE, Trowbridge ER, Patel DA, et al. Establishing the prevalence of incontinence study: racial differences in women's patterns of urinary incontinence. *J.Urol.* 2008; 179: 1455-1460.
- [18] Sze EH, Jones WP, Ferguson JL, et al. Prevalence of urinary incontinence symptoms among black, white, and Hispanic women. *Obstet.Gynecol.* 2002; 99: 572-575.
- [19] Whitcomb EL, Rortveit G, Brown JS, et al. Racial differences in pelvic organ prolapse. *Obstet.Gynecol.* 2009; 114: 1271-1277.
- [20] Markland AD, Goode PS, Burgio KL, et al. Incidence and risk factors for fecal incontinence in black and white older adults: a population-based study. *J.Am.Geriatr.Soc.* 2010; 58: 1341-1346.
- [21] Howard D, Delancey JO, Tunn R, et al. Racial differences in the structure and function of the stress urinary continence mechanism. *Obstet.Gynecol.* 2000; 95: 713-717.
- [22] Lince SL, van Kempen LC, Vierhout ME, et al. A systematic review of clinical studies on hereditary factors in pelvic organ prolapse. *Int.Urogynecol.J.* 2012; 23: 1327-1336.
- [23] Allen-Brady K, Cannon-Albright L, Farnham JM, et al. Identification of six loci associated with pelvic organ prolapse using genome-wide association analysis. *Obstet.Gynecol.* 2011; 118: 1345-1353.
- [24] Valsky DV, Lipschuetz M, Bord A, et al. Fetal head circumference and length of second stage of labor are risk factors for levator ani muscle injury, diagnosed by 3-dimensional transperineal ultrasound in primiparous women. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2009; 201: 91.e1-91.e7.
- [25] Dietz HP, Lanzarone V. Levator trauma after vaginal delivery. *Obstet.Gynecol.* 2005; 106: 707-712.
- [26] Dietz HP, Wilson PD, Milsom I. Maternal birth trauma: why should it matter to urogynaecologists? *Curr.Opin.Obstet.Gynecol.* 2016; 28: 441-448.

- [27] Shek KL, Dietz HP. Intrapartum risk factors for levator trauma. *BJOG* 2010; 117: 1485-1492.
- [28] DeLancey JO. The hidden epidemic of pelvic floor dysfunction: achievable goals for improved prevention and treatment. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2005; 192: 1488-1495.
- [29] Dietz HP, Shek C, De Leon J, et al. Ballooning of the levator hiatus. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2008; 31: 676-680.
- [30] Shek KL, Dietz HP. The effect of childbirth on hiatal dimensions. *Obstet.Gynecol.* 2009; 113: 1272-1278.
- [31] Dietz HP, Simpson JM. Levator trauma is associated with pelvic organ prolapse. *BJOG* 2008; 115: 979-984.
- [32] DeLancey JO, Morgan DM, Fenner DE, et al. Comparison of levator ani muscle defects and function in women with and without pelvic organ prolapse. *Obstet.Gynecol.* 2007; 109: 295-302.
- [33] Oláh O, Nyirády P, Majoros A. A fizikális vizsgálat, a 2, 3 és 4 dimenziós ultrahang gyakorlati jelentősége a levator izomkomplex szülés alatti sérülésének megítélésében. *Magyar Nőorvosok Lapja* 2017; 80: 214-220.
- [34] Handa VL, Blomquist JL, McDermott KC, et al. Pelvic floor disorders after vaginal birth: effect of episiotomy, perineal laceration, and operative birth. *Obstet.Gynecol.* 2012; 119: 233-239.
- [35] Greer WJ, Richter HE, Bartolucci AA, et al. Obesity and pelvic floor disorders: a systematic review. *Obstet.Gynecol.* 2008; 112: 341-349.
- [36] Kudish BI, Iglesia CB, Sokol RJ, et al. Effect of weight change on natural history of pelvic organ prolapse. *Obstet.Gynecol.* 2009; 113: 81-88.
- [37] Hannestad YS, Rortveit G, Daltveit AK, et al. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. *BJOG* 2003; 110: 247-254.
- [38] 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; 21: 1063-1068.
- [39] Sherburn M, Guthrie JR, Dudley EC, et al. Is incontinence associated with menopause? *Obstet.Gynecol.* 2001; 98: 628-633.
- [40] Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, et al. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet.Gynecol.* 2001; 97: 116-120.

- [41] Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005; 293: 935-948.
- [42] Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2012; 10: CD001405.
- [43] Nyitrai L, Pál G. *A biokémia és molekuláris biológia alapjai.* 2013;
- [44] Norton P, Brubaker L. Urinary incontinence in women. *Lancet* 2006; 367: 57-67.
- [45] Alperin M, Moalli PA. Remodeling of vaginal connective tissue in patients with prolapse. *Curr.Opin.Obstet.Gynecol.* 2006; 18: 544-550.
- [46] Meijerink AM, van Rijssel RH, van der Linden PJ. Tissue composition of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse. *Gynecol.Obstet.Invest.* 2013; 75: 21-27.
- [47] Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: Consensus and controversies. *Lasers Surg.Med.* 2017; 49: 137-159.
- [48] Takacs P, Zhang Y, Yavagal S, et al. The effects of heat exposure on vaginal smooth muscle cells: mimicking renessa treatment. *Int Urogynecol J* 2011; 22: S1769-S2008.
- [49] Bonney V. On diurnal incontinence of urine in woman. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1923; 30: 358.
- [50] Petros PE, Ulmsten UI. An integral theory of female urinary incontinence. Experimental and clinical considerations. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.Suppl.* 1990; 153: 7-31.
- [51] DeLancey JO. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1994; 170: 1713-20; discussion 1720-3.
- [52] DeLancey JO, Trowbridge ER, Miller JM, et al. Stress urinary incontinence: relative importance of urethral support and urethral closure pressure. *J.Urol.* 2008; 179: 2286-90; discussion 2290.
- [53] Delancey JO. Why do women have stress urinary incontinence? *Neurourol.Urodyn.* 2010; 29 Suppl 1: S13-7.
- [54] Noblett K, Lane FL, Driskill CS. Does pelvic organ prolapse quantification exam predict urethral mobility in stages 0 and I prolapse? *Int.Urogynecol.J.Pelvic Floor Dysfunct.* 2005; 16: 268-271.
- [55] Schaer G, Koelbl H, Voigt R, et al. Recommendations of the German Association of Urogynecology on functional sonography of the lower female urinary tract. *Int.Urogynecol.J.Pelvic Floor Dysfunct.* 1996; 7: 105-108.
- [56] McGuire EJ, Lytton B, Pepe V, et al. Stress Urinary Incontinence. *Obstet.Gynecol.* 1976; 47: 255-264.

- [57] Blaivas JG, Olsson CA. Stress incontinence: classification and surgical approach. *J.Urol.* 1988; 139: 727-731.
- [58] Tan JS, Lukacz ES, Menefee SA, et al. Predictive value of prolapse symptoms: a large database study. *Int.Urogynecol.J.Pelvic Floor Dysfunct.* 2005; 16: 203-9; discussion 209.
- [59] Baden WF, Walker TA, Lindsey JH. The vaginal profile. *Tex.Med.* 1968; 64: 56-58.
- [60] Beecham CT. Classification of vaginal relaxation. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1980; 136: 957-958.
- [61] Bump RC, Mattiasson A, Bo K, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1996; 175: 10-17.
- [62] Dietz HP, Shek C. Validity and reproducibility of the digital detection of levator trauma. *Int.Urogynecol.J.Pelvic Floor Dysfunct.* 2008; 19: 1097-1101.
- [63] Kearney R, Miller JM, Delancey JO. Interrater reliability and physical examination of the pubovisceral portion of the levator ani muscle, validity comparisons using MR imaging. *Neurourol.Urodyn.* 2006; 25: 50-54.
- [64] Dietz HP. Ultrasound imaging of the pelvic floor. Part I: two-dimensional aspects. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2004; 23: 80-92.
- [65] Zhuang RR, Song YF, Chen ZQ, et al. Levator avulsion using a tomographic ultrasound and magnetic resonance-based model. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2011; 205: 232.e1-232.e8.
- [66] Dietz HP. Quantification of major morphological abnormalities of the levator ani. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2007; 29: 329-334.
- [67] Dietz HP, Garnham AP, Rojas RG. Is the levator-urethra gap helpful for diagnosing avulsion? *Int.Urogynecol.J.* 2016; 27: 909-913.
- [68] Dietz HP, Abbu A, Shek KL. The levator-urethra gap measurement: a more objective means of determining levator avulsion? *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2008; 32: 941-945.
- [69] Moore K, Dumoulin C, Bradley C. Adult conservative management. 2013;
- [70] Hagen S, Stark D. Conservative prevention and management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2011; (12):CD003882. doi: CD003882.
- [71] KEGEL AH. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1948; 56: 238-248.
- [72] KEGEL AH. Stress incontinence of urine in women; physiologic treatment. *J.Int.Coll.Surg.* 1956; 25: 487-499.

- [73] Miller JM, Ashton-Miller JA, DeLancey JO. A pelvic muscle precontraction can reduce cough-related urine loss in selected women with mild SUI. *J.Am.Geriatr.Soc.* 1998; 46: 870-874.
- [74] HUFFMAN JW, OSBORNE SL, SOKOL JK. Electrical stimulation in the treatment of intractable stress incontinence; a preliminary report. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 1952; 33: 674-676.
- [75] Goode PS, Burgio KL, Locher JL, et al. Effect of behavioral training with or without pelvic floor electrical stimulation on stress incontinence in women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 345-352.
- [76] Subak LL, Wing R, West DS, et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N.Engl.J.Med.* 2009; 360: 481-490.
- [77] Subak LL, Whitcomb E, Shen H, et al. Weight loss: a novel and effective treatment for urinary incontinence. *J.Urol.* 2005; 174: 190-195.
- [78] Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, et al. Pharmacological treatment of overactive bladder: report from the International Consultation on Incontinence. *Curr.Opin.Urol.* 2009; 19: 380-394.
- [79] Ewies AA, Alfhaily F. Topical vaginal estrogen therapy in managing postmenopausal urinary symptoms: a reality or a gimmick? *Climacteric* 2010; 13: 405-418.
- [80] Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2012; 10: CD001405.
- [81] Newman DK. What's new: the AHCPR guideline update on urinary incontinence. *Ostomy Wound.Manage.* 1996; 42: 46-50, 52-4, 56 passim.
- [82] Gonzalez Isaza P, Jaguszewska K, Cardona JL, et al. 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.* 2018; 29: 211-215.
- [83] Fisher JC. Photons, psychiatrics, and physicians: a practical guide to understanding laser light interaction with living tissue, part I. *J.Clin.Laser Med.Surg.* 1992; 10: 419-426.
- [84] Alexiades-Armenakas MR, Dover JS, Arndt KA. Fractional laser skin resurfacing. *J.Drugs Dermatol.* 2012; 11: 1274-1287.
- [85] Ogrinc UB, Sencar S, Lenasi H. Novel minimally invasive laser treatment of urinary incontinence in women. *Lasers Surg.Med.* 2015; 47: 689-697.
- [86] Gualtieri M, Zhang Y, Candiotti K, et al. The effect of biological and synthetic meshes on vaginal smooth muscle cell proliferation. *Neurourol.Urodyn.* 2011; 30: 435-437.

- [87] Meister MR, Sutcliffe S, Lowder JL. Definitions of apical vaginal support loss: a systematic review. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2017; 216: 232.e1-232.e14.
- [88] Dietz HP, Pattillo Garnham A, Guzman Rojas R. Is it necessary to diagnose levator avulsion on pelvic floor muscle contraction? *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2017; 49: 252-256.
- [89] Hunskar S, Arnold EP, Burgio K, et al. Epidemiology and natural history of urinary incontinence. *Int.Urogynecol.J.Pelvic Floor Dysfunct.* 2000; 11: 301-319.
- [90] Elser DM, Mitchell GK, Miklos JR, et al. Nonsurgical transurethral collagen denaturation for stress urinary incontinence in women: 18-month results from a prospective long-term study. *Neurourol.Urodyn.* 2010; 29: 1424-1428.
- [91] Leibaschoff G, Izasa PG, Cardona JL, et al. Transcutaneous Temperature Controlled Radiofrequency (TTCRF) for the Treatment of Menopausal Vaginal/Genitourinary Symptoms. *Surg.Technol.Int.* 2016; XXIX: 149-159.
- [92] Tien YW, Hsiao SM, Lee CN, et al. Effects of laser procedure for female urodynamic stress incontinence on pad weight, urodynamics, and sexual function. *Int.Urogynecol.J.* 2016; 28: 469-476.
- [93] Pitsouni E, Grigoriadis T, Tsiveleka A, et al. Microablative fractional CO2-laser therapy and the genitourinary syndrome of menopause: An observational study. *Maturitas* 2016; 94: 131-136.
- [94] Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, et al. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet.Gynecol.* 1997; 89: 501-506.
- [95] Lammers K, Futterer JJ, Prokop M, et al. Diagnosing pubovisceral avulsions: a systematic review of the clinical relevance of a prevalent anatomical defect. *Int.Urogynecol.J.* 2012; 23: 1653-1664.
- [96] Schiavi MC, D'Oria O, Faiano P, et al. Vaginal Native Tissue Repair for Posterior Compartment Prolapse: Long-Term Analysis of Sexual Function and Quality of Life in 151 Patients. *Female Pelvic Med.Reconstr.Surg.* 2017;
- [97] Friedman T, Eslick GD, Dietz HP. Risk factors for prolapse recurrence: systematic review and meta-analysis. *Int.Urogynecol.J.* 2018; 29: 13-21.
- [98] Weemhoff M, Vergeldt TF, Notten K, et al. Avulsion of puborectalis muscle and other risk factors for cystocele recurrence: a 2-year follow-up study. *Int.Urogynecol.J.* 2012; 23: 65-71.
- [99] Guzman Rojas R, Kamisan Atan I, Shek KL, et al. Defect-specific rectocele repair: medium-term anatomical, functional and subjective outcomes. *Aust.N.Z.J.Obstet.Gynaecol.* 2015; 55: 487-492.

11.2. Az értekezés alapjául szolgáló és a további 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/342/2018.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kozma Bence
Neptun kód: ZCPGUU
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kozma, B.**, Larson, K., Scott, L., Cunningham, T. D., Abuhamad, A., Póka, R., Takács, P.:
Association between pelvic organ prolapse types and levator-urethra gap as measured by 3D
transperineal ultrasound.
J. Ultrasound Med. [Epub ahead of print], 1-6, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jum.14644>
IF: 1.53 (2017)
2. **Kozma, B.**, Candiotti, K., Póka, R., Takács, P.: The Effects of Heat Exposure on Vaginal Smooth
Muscle Cells: elastin and Collagen Production.
Gynecol. Obstet. Invest. 83 (3), 247-251, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000486785>
IF: 1.183 (2017)





További közlemények

3. **Kozma, B.**, Majoros, A., Pytel, Á., Póka, R., Takács, P.: A percutan nervus tibialis stimuláció szerepe egyes kismedencei kórképek kezelésében.
Orv. hetil. 159 (43), 1735-1740, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2018.31228>
IF: 0.322 (2017)
4. Ujhelyi, Z., Kalantari, A., Vecsernyés, M., Róka, E., Fenyvesi, F., Póka, R., **Kozma, B.**, Bácskay, I.: The Enhanced Inhibitory Effect of Different Antitumor Agents in Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems on Human Cervical Cancer HeLa Cells.
Molecules. 20 (7), 13226-13239, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules200713226>
IF: 2.465
5. Aranyosi, J., Deli, T., Bettembuk, P., **Kozma, B.**, Kovács, T., Török, O., Tóth, Z.: Fetal aortic-cerebral Doppler resistance index ratio: an indicator of physiologic blood flow distribution.
J. Ultrasound Obstet. Gynecol. 3 (3), 91-95, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5005/jp-journals-10009-1025>

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 5,5

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
2,713**

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, 2018.10.31.



12. Tárgyszavak

Kollagén

Collagen

Elasztin

Elasztin

Hüvely

Vagina

Hőkezelés

Heat

Levator ani avulzió

Levator ani avulsion

Levator-urethra távolság

Levator-urethra gap

Prolapszus

Pelvic organ prolapse

Transzperineális ultrahangvizsgálat

Transperineal ultrasound

13. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm témavezetőmnek, Takács Péter Professor Úrnak a több éves közös munkát, a folyamatos szakmai-emberi támogatást és a mindenkori megértést. Takács Professor Úr szemléletformáló erejével, nagyfokú szakértelmével, didaktikus gondolkodásával nem csak tudományos téren mozdította elő fejlődésemet, de személyes jelenléte miatt lehettem részese a Debreceni Egyetemen az Urogynekológiai profil megalakításának is. Őszinte törekvéssel kívánom folytatni a megkezdett munkát.

Köszönettel tartozom a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet jelenlegi igazgatójának, Póka Róbert Professor Úrnak, aki a kezdetektől támogatta munkámat és azon túl, hogy teret adott az Urogynekológiai profil létrehozásának, aktívan előmozdította a tudományos és a betegellátással kapcsolatos ilyen irányú erőfeszítéseimet. Köszönöm Tóth Zoltán Professor Úrnak, aki hallgatóként figyelmemet a szülészet-nőgyógyászat felé irányította és igazgatósága alatt nyerhettem felvételt Klinikánkra.

Köszönöm a Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika minden jelenlegi és korábbi munkatársának, mestereimnek és kollégáimnak, akikkel együtt dolgozhattam és akik nagyban hozzájárultak szakmai fejlődésemhez.

Munkámat Családomnak ajánlom, akik mindenkor megértettek, hiszen tudták, hogy a nélkülük eltöltött idő nemes célt szolgál.

14. Fűggelék