

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Sipos Attila Gergely

DEBRECENI EGYETEM

2020

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Hüvelyi mikroablátív frakcionált CO₂-lézer-kezelés hatásainak vizsgálata

Dr. Sipos Attila Gergely

Témavezető: Prof. Dr. Takács Péter



DEBRECENI EGYETEM

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2020

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke.....	4
2. Bevezetés.....	6
3. Irodalmi áttekintés.....	7
3.1. A hüvelyi atrófia és a menopausalis genitourinális szindróma	7
3.1.1. A menopausalis genitourinális szindróma etiológiája	7
3.1.2. A menopausalis genitourinális szindróma patofiziológiája.....	8
3.1.3. A menopausalis genitourinális szindróma klinikai megjelenése	12
3.1.4. A menopausalis genitourinális szindróma kivizsgálása	14
3.1.4.1. Hüvelyi citológia	14
3.1.4.2. Hüvelyi pH	16
3.1.4.3. Tünetek.....	17
3.1.4.4. Fizikális vizsgálat.....	18
3.1.5. A menopausalis genitourinális szindróma kezelése	20
3.1.5.1. Életmódváltoztatás	20
3.1.5.2. Hidratáló és síkosító készítmények	21
3.1.5.3. Hormonpótlás (HRT, hormon replacement therapy).....	21
3.1.5.4. Szelektív ösztrogén receptor modulátorok (SERM).....	23
3.1.5.5. Oxytocin	24
3.1.5.6. Szintetikus szteroid készítmények.....	24
3.1.5.7. Intravaginális dehydroepiandrosteron	24
3.1.5.8. Hüvelyi lézerkezelés.....	25
3.2. Lézer és szöveti hatásai	25
3.2.1. Történeti áttekintés	25
3.2.2. Lézerek felépítése és működése	26
3.2.3. A lézersugár hatása a szövetekre	27
3.3. A CO ₂ lézer hatása a hüvelyi szövetekre.....	29
4. Célkitűzések	32
5. Beteganyag és módszerek.....	33
5.1. Betegcsoport.....	33
5.2. Lézerkezelés	34

5.3.	Hüvely állapotának felmérése	35
5.4.	Hüvelyi citológia	36
5.5.	Kérdőívek	37
5.6.	Adatok statisztikai elemzése.....	39
6.	Eredmények.....	41
6.1.	A hüvelyi CO ₂ -lézer-kezelés rövidtávú hatásainak eredményei	41
6.2.	A hüvelyi CO ₂ -lézer-kezelés hatása a medencefenék diszfunkció tüneteire a PFDI-20 kérdőív alapján.....	44
6.3.	A hüvelyi CO ₂ -lézer-kezelés hatása a hüvelyfali citológiára	47
7.	Megbeszélés	50
8.	Az értekezés új tudományos eredményei	55
9.	Összefoglalás.....	56
10.	Summary	58
11.	Irodalomjegyzék.....	59
11.1.	Hivatkozott közlemények jegyzéke.....	59
11.2.	Az értekezés alapjául szolgáló és egyéb közlemények hitelesített listája	67
12.	Tárgyszavak.....	70
13.	Köszönetnyilvánítás	71
14.	Függelék	72

1. Rövidítések jegyzéke

BMI	Body Mass Index
CRADI-8	Colorectal-Anal Distress Inventory-8
DIVA	day-to-day impact of vaginal aging kérdőív
ECM	extracelluláris mátrix
ER:YAG	erbium-YAG lézer
ER α	estrogen receptor alpha
ER β	estrogen receptor beta
ET	estrogen therapy
ETT-TUKEB	Egészségügyi Tudományos Tanács - Tudományos és Kutatásetikai Bizottság
FDA	US Food and Drug Administration
FPFQ	Female Pelvic Floor Questionnaire
FSH	folliculus stimuláló hormon
GnRH	gonadotropin-releasing hormone
GSM	genitourinary syndrome of menopause
HRT	hormone replacement therapy
HSP	heat shock protein
ICIQ-VS	International Consultation on Incontinence Questionnaire
KI	karyopicnotikus index
LASER	Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
MMP	matrix metalloproteinase
mRNS	messenger ribonuclein sav
NAMS	North American Menopause Society
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PFBQ	Pelvic Floor Bother Questionnaire
PFDI-20	Pelvic Floor Distress Inventory-20
PFIQ	Pelvic Floor Impact Questionnaire
POPDI-6	Prolapse Distress Inventory-6

POP-Q	pelvic organ prolapse quantification
RCT	randomized controlled trial
rUTI	recurrent urinary tract infection
SERM	selective estrogen receptor modulator
TGF β	transforming growth factor beta
UDI-6	Urinary Distress Inventory-6
UTI	urinary tract infection
VAI	vaginal atrophy index
VEGF	vascular endothelial growth factor
VHI	vaginal health index
VMI	vaginal maturation index
VMV	vaginal maturation value

2. Bevezetés

Az elmúlt hat évtizedben a lézerek gyors technikai fejlődése miatt mindinkább erősödött felhasználásuk az orvostudományban is. Ezzel párhuzamosan szélesedett az indikációs kör: a kezdeti szűk indikációs terület után sebészi, szemészeti, bőrgyógyászati beavatkozásokon túl ma már egyes nőgyógyászati kezelések is helyet kaptak. Az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerbiztonsági Hivatala (a továbbiakban: FDA, US Food and Drug Administration) 2014-ben jóváhagyta a lézerek nőgyógyászati célú alkalmazását. Ennek hatására a szakirodalomban exponenciálisan növekedni kezdett azon közlemények száma, melyek a hüvelyi lézerkezelés hatásait vizsgálják, kiemelkedően a hüvelyi atrófia okozta tünetek és ezzel összefüggésbe hozható kórképek tekintetében, annak ellenére, hogy az FDA a hüvelyi atrófia kezelését nem sorolta a lézerek indikációs körébe [1]. A hüvelyi atrófiával összefüggésbe hozható igen kellemetlen vulvovaginális panaszok a peri- ill. postmenopausában lévő női populáció akár 30–50% érinthetik, hátrányosan befolyásolva az egészséggel összefüggő életminőségüket [2]. Az egészséggel összefüggő életminőség lehető legmagasabb szinten tartása iránti igény, valamint Magyarország női populációs korfáját is figyelembe véve, ezen állapotok és kezelésük az egészségügyi ellátó rendszerre jelentős terhet rónak, mely teher az elkövetkező évtizedekben minden bizonnyal csak súlyosbodni fog [3].

A terápiában a mai napig a hormonpótló kezelés (HRT, hormone replacement therapy) a leggyakrabban alkalmazott eljárás, azonban egyes páciensek vonakodhatnak a hormonbeviteltől, illetve előfordulhatnak olyan hormon-dependens jó-, illetve rosszindulatú elváltozások, melyek kontraindikálhatják a külső ösztrogén hormon bevitelét.

Reményeink szerint hüvelyi CO₂-lézer-kezelések hatásának vizsgálatai során gyűjtött információ hozzájárulhat e kezelés mint új terápiás lehetőség elhelyezéséhez a nőgyógyászatban.

3. Irodalmi áttekintés

3.1.A hüvelyi atrófia és a menopausalis genitourinális szindróma

Menopausának nevezzük a női szervezet azon természetes állapotát, amikor 12 egymást követő hónapon át amenorrhoea figyelhető meg, melynek háttérében nem áll egyértelmű patológiás eltérés. A változások kulcsa a petefészkek hormontermelő funkciójának teljes, vagy közel teljes kimerülése, melynek hatására a keringő ösztrogén mennyisége csökken és ezzel párhuzamosan emelkedett folliculus stimuláló hormon (FSH) szint mérhető. Az életkor előrehaladtával a női populáció jelentős hányada szembesülni kénytelen a menopausa okozta kellemetlen tünetekkel. A menopausalis genitourinális szindróma (GSM, genitourinary syndrome of menopause) egy krónikus, progresszív állapot, mely magában foglalja a női genitális traktus (kis -és nagyajkak, introitus, clitoris, hüvely), valamint az alsó húgyutak (húgycső és húgyhólyag) valamennyi, a csökkent ösztrogén- és szexszteriodhatással összefüggésbe hozható eltéréseit és tüneteit. A korábban használatos megnevezések úgy, mint vulvovaginális atrófia, urogenitális atrófia, atrófiás vaginitis nem foglalták össze kellő precizitással a menopausa okozta külső genitális, alsó húgyúti és szexuális funkció változásainak összességét, ezért 2014-ben az Észak-Amerikai Menopausa Társaság (NAMS, North American Menopause Society) a nomenklatúrát frissítve menopausalis genitourinális szindróma megnevezés használatát javasolta [4].

3.1.1. A menopausalis genitourinális szindróma etiológiája

A GSM incidenciája postmenopausában 40-57%-ra tehető, de egyes tanulmányok szerint a változó kor alatt a női populáció akár 87%-át is érintheti [5, 6]. Egy, az Egyesült Államokban ezen populáción végzett keresztmetszeti tanulmány alapján a genitourinális atrófia tünetei 57%-ban érintették a még szexuálisan aktív nőket, a megkérdezettek 52%-a érezte úgy, hogy ezen tünetek az életminőségüket hátrányosan befolyásolják [7].

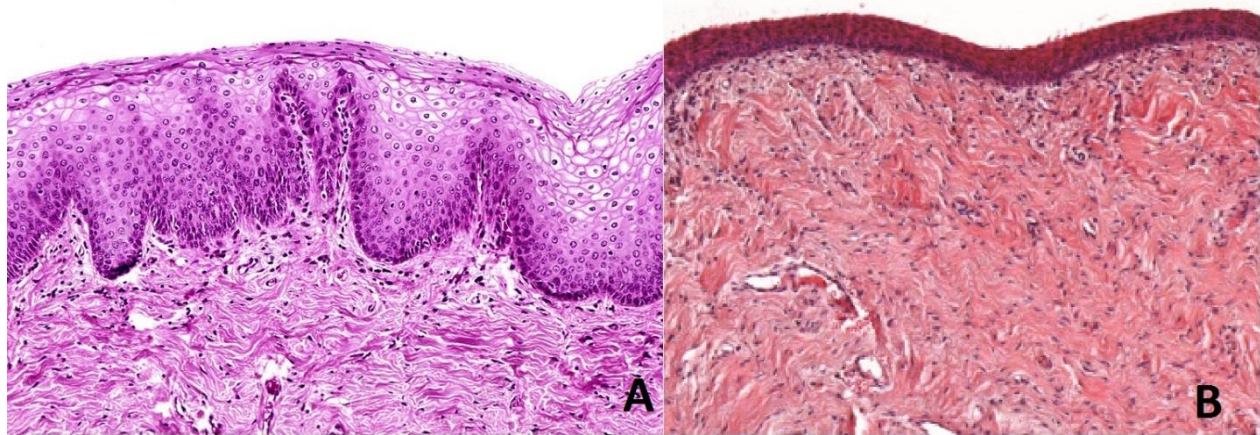
A kórkép etiológiája egyértelműen a csökkent endogén ösztrogéntermelésre vezethető vissza. A női szervezet az ováriumok révén az ösztrogén hormont ösztradiol, ösztron és ösztriol formában termeli, melyek közül premenopausában az ösztradiol szintje a legmagasabb. A változókor beálltával a peri- és postmenopausa időszakának éveiben a lényegesen kevésbé potens ösztron válik a domináns ösztrogén származékká a keringésben [8]. Ösztrogén deficiens állapot, annak minden következményével, menopausától függetlenül változó mértékben, és bármely életkorban előfordulhat. Ilyen hatást idézhetnek elő gyógyszerek, mint például gonadotropin felszabadító hormon (GnRH) analógok, szelektív ösztrogén receptor modulátorok (SERM, pl. tamoxifen), vagy a leginkább emlő tumorok gyógyszeres terápiájában használt aromatáz inhibitorok, melyek akár súlyos atrófiás tüneteket is okozhatnak. A kétoldali petefészek eltávolítás, illetve a nőgyógyászati malignómák miatt végzett kismencedencei sugárkezelés, valamint kemoterápiás szerek is érintettek lehetnek az etiológiában, de akár a postpartum időszakban átmenetileg csökkent ösztrogénképződés, hyperprolactinaemia is állhat a tünetek hátterében [9]. A GSM rizikófaktorok lehet a menopausa, vagy nem menopausalis eredetű ösztrogénhiány, kétoldali petefészek eltávolítás, petefészek elégtelenség, alkohol abúzus, a szexuális élet hiánya, mozgásszegény életmód, vagy amennyiben az anamnézisben nem szerepel hüvelyi szülés. A rizikófaktorok közül már csak népegészségügyi jelentősége miatt is kiemelkedik a dohányzás, mely rontja a lokális véráramlást és receptorfunkciót is befolyásolhatja.

3.1.2. A menopausalis genitourinális szindróma patofiziológiája

Az embrionális fejlődés során leány embriókban a sinus urogenitalis, a sinovaginalis lemez és a Müller-csövek származékaiból alakul ki a hüvelybemenet és a hüvely alsó egyharmada, a húgyhólyag valamint a trigonum és a teljes urethra. Tesztoszteron hiányában a Müller-csőből származó elemek fejlődnek tovább, a caudális szakaszon fuzionálva létrehozzák az uterust, valamint a hüvely felső szakaszát. A közös fejlődéstani eredetből fakadóan a női nemi szerveken és az alsó húgyutakon azonos funkciójú ösztrogén receptorok találhatóak. Ezen szövetek élettani működéséhez az ösztrogén hormon hatása is nagymértékben

hozzájárul, érthető tehát, hogy ennek hiányában mind hüvelyi, mind urológiai tünetek is kialakulhatnak [9]. Az ösztrogén receptor altípusok közül premenopausában mind az α - (ER α), mind a β -altípus (ER β) megtalálható, postmenopausában azonban a hüvelyfal sejtjeiről hiányzik a β -ösztrogén receptor [10]. A menopausa időszakában e receptorok száma folyamatosan csökken, de teljesen nem tűnnek el a sejtek felszínéről, így külsőleg bevitt hormonpótlással fenntartható az ösztrogén hormon hatása [6]. A hüvelyfal szövettani szempontból négy rétegre oszlik: (I) felszíni el nem szarusodó laphám; (II) lamina propria–sűrűbb kötőszöveti réteg; (III) muscularis réteg– belső körkörös és külső hosszanti rostok alkotják; (IV) adventitia– lazább kötőszöveti réteg, mely kollagénben, elasztinban gazdag, a hüvelyfal alátámasztását szolgálja [11]. A hüvelyhámot sejtrétegek építik fel; ezek a bazális és parabazális sejtek, az intermedier valamint a szuperficiális sejtek. A felszíni sejtek folyamatosan elhalnak és elválnak az epitheliumtól, ezen sejtek pótlása folyamatosan a bazális réteg felől történik [12]. A mucosa epithel rétege ösztrogén dependens tulajdonsága révén változik a nők élete során, de változás figyelhető meg terhességben vagy a menstruáció alatt [13]. A lamina propria rétegében sűrűn találhatók kollagén és elasztin rostok, vér és nyirokerek valamint idegek. Ezen réteg összetétele a muscularis réteg irányába lazul. A lamina propria rétegében úgynevezett papillák találhatóak, melyek a mellső hüvelyfalon ritkábbak és sekélyebbek, míg a hátsó hüvelyfalon szélesebbek és mélyebbek [14]. (1. ábra)

Normál mennyiségű keringő ösztrogén szint esetén a hormon hatása kedvezően befolyásolja a hüvelyhám sejtjeinek proliferációját, érését és differenciálódását, valamint az epithelium rétegeinek kialakulását [15]. Ezen kívül szerepet játszik az endothel sejtek, az idegsejtek és a simaizom sejtek apoptotikus folyamataiban is [16]. Az extracelluláris mátrixban (ECM) az ösztrogén hozzájárul olyan fehérjék kifejezéséhez, melyek a sejt-váz és a sejt-közötti kapcsolatok kialakításában vesznek részt, ezáltal biztosítja a szövet rugalmasságát és fertőzésekkel szembeni védelmét. Az ösztrogénhatás révén az itt található fibroblastok az 1-es típusú kollagén szintézisét részesítik előnyben, melyek más proteoglikán és glikoprotein makromolekulákkal együtt vesznek részt az ECM felépítésében. A kollagén és elasztin mennyisége és minősége szabja meg a hüvely biomechanikai tulajdonságait. A kollagén rostok rigidek és nehezen deformálhatók, míg az elasztin rostok felelősek a szövet rugalmas tulajdonságaiért [11].



1. ábra

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

A megfelelő összetételű ECM szabja meg a hüvelyszövet rugalmasságát és mechanikai ellenálló képességét [17]. Ezek a tulajdonságok képezik a normál hüvelyi szexuális aktus legfontosabb feltételeit. A hüvelyi környezet további kulcsfontosságú eleme a lubrikáció, melyet a hüvelyepithel kapillárisainak vasodilatációja segít elő. Az ösztrogén vasoaktív hatása révén növeli a lokális vérátáramlást, valamint egyéb vasodilatációt elősegítő neurotranszmitterek és neuropeptidek szintézisét szabályozza [18]. Az emelkedett intrakapillaris nyomás hatására a transsudatio révén az extravasatum a hüvely lumenébe kerül és a cervixnyákkal közösen tartják fenn a fiziológiás hüvelynedvességet. A hüvelyfal szöveti összetétele, a szekréciós folyamatok és a fokozott vérátáramlás közösen biztosítják a hüvely megfelelő mechanikai compliancét [6]. Amint a női szervezet ösztrogén hiányos állapotba kerül ezen a nedvességet és rugalmasságot elősegítő tényezők funkciója csökken. Az extracelluláris mátrixot felépítő kollagén, elasztin és hialuronsav mennyisége jelentősen csökken, a hám elvékonyodik, károsodik a simaizom proliferációja, a kötőszövet rigiddé válik. A vaszkularizáció csökkenésével elégtelenné válnak a lubrikációért felelős mechanizmusok is, ami hüvelyszárazsághoz, irritációhoz és szexuális diszkomforthoz vezet [19]. A vulvovaginalis atrófia és a csökkent hüvelyváladék mennyiségén túl az alacsony szöveti ösztrogénszint a

terminális érző idegvégződések hipertrófiáját idézi elő. A következményes hypersensitivitás, az érintés során fellépő fájdalom tovább súlyosbítja a már egyébként is jelentkező szexuális panaszokat [20].

A hüvely és a húgycső epitheliumát többrétegű el nem szarusodó laphám alkotja. A hüvely hámja szuperficiális, intermedier és bazális sejtrétegre oszlik, melyek normál ösztrogénhatás mellett glikogént tárolnak (2. ábra). A hám sejtei folyamatosan cserélődnek, glikogént állítanak elő, ami glükóz formájában hasznosul a hüvelyi baktériumflóra által. Az egészséges hüvelyflórát különböző aerob és anaerob, Gram-pozitív illetve -negatív baktériumok alkotják. Közülük elsősorban a Lactobacillus kiemelendő, mely metabolizmusa során a glükózt tejsavvá bontja, ennek eredményeként fiziológiásan a hüvelyi pH a 3,5-4,5 közötti savas tartományba tolódik. Az így kialakult savanyú közeg meggátolja a patogén kórokozók elszaporodását a hüvelyben, ezáltal természetes védelmet nyújt a hüvelygyulladás és a húgyúti fertőzésekkel (UTI, urinary tract infections) szemben [21]. A fentiekből következtetve tehát a csökkent ösztrogén szint hatására csökken a Lactobacillusok aránya is, ami a hüvelyi pH alkalikus irányú változását eredményezi ($\text{pH} \geq 5$). Az emelkedett pH rontja az egészséges hüvelyflóra életképességét, ezáltal elősegíti a kórokozó fekális baktériumok (Gram-negatív, B-csoportú Streptococcus, illetve egyéb pálcá baktériumok) elszaporodását hüvelyi és húgyúti infekciót eredményezve [22].

Az ösztrogén deficiens állapot következményei, a csökkent mennyiségű kollagén és kötőszövet nem csak a hüvelyhám vastagságát és rugalmasságát csökkenti, ezek a változások az alsó húgyutakra is hatással vannak. A húgyhólyag és a húgycső szintén atrófiássá válik, vizeletinkontinenciát és sürgető vizelési ingert eredményezve [6, 21]. Feltételezhető, hogy vizelettel telt húgyhólyag mellett, a trigonumban és az uterthrában található ösztrogén receptorok emelik az itt lévő idegsejtek szenzoros küszöbét. Az ösztrogénhiányos állapotban ezt a küszöbértéket csökkenheti, valamint befolyásolhatja a húgycső zárási nyomását is, így elősegítve a készletes vizelet inkontinencia kialakulását. Számos tanulmány feltételezi, hogy a postmenopausában lévő nők esetében, az ösztrogénhiány okozta kötőszöveti gyengeség az urethra sphinctert is érintve, részt vesz a stresszinkontinencia patomechanizmusában is [23]. A GSM-mel összefüggésben kialakuló vizelet inkontinencia kulcseleme a postmenopausában kialakuló rekurrens vizelet

infekcióknak (rUTI), ennek felismerésével nagyban csökkenthető a felesleges antibiotikum használat, megelőzve az antimikrobiális rezisztencia kialakulását [24].

3.1.3. A menopausalis genitourinális szindróma klinikai megjelenése

A részletes anamnézis felvétel és a klinikai tünetek feltárása a klinikus fontos feladata, a páciensek ugyanis sok esetben nincsenek tisztában panaszaik jelentőségével, vagy szégyellik elmondani azokat. A klinikai képet elsősorban a külső genitáliákat és az alsó húgyutakat valamint a szexuális funkciót érintő panaszok és fizikális jelek uralják (1. táblázat). A hüvelybemenet szűkülete, a megrövidült vagina és a hüvelyszárazság a nőgyógyászati vizsgálatot igen fájdalmassá teheti a beteg számára.

A betegek leggyakrabban a hüvelyszárazság okozta szexuális panaszok miatt keresnek fel nőgyógyászt, de a GSM tüneteinek gyakorisága a páciensek körében lényegesen eltérő lehet. Hüvelyszárazság az esetek 27-55%-ban fordulhat elő, a dyspareunia prevalenciája akár 40-77% is lehet, urológiai tünetek 6-36%-ban egyéb hüvelyi panaszok (égő, viszkető érzés, hüvelyi folyás) további 15%-ban jelentkezhetnek [25].

Bár a GSM lefolyása progresszív és a tünetek prevalenciája viszonylag magas, a legtöbb posztmenopausában lévő nő nem fordul szakemberhez, ezáltal az érintettek mindössze 6-7%-a részesül adekvát terápiában [26].

Külső genitáliák	Urológiai	Szexuális
Hüvelyi/kismedencei fájdalom	Gyakori vizezés	Csökkenett libidó
Hüvelyszárazság	Sürgető vizelési inger	Csökkenett lubrikáció
Égő érzés/érzékenység	Nocturia	Dyspareunia
Pruritus vulvae	Fájdalmas vizezés	Dysorgasmia
Csökkenett turgor és elaszticitás	Haematuria	Kismedencei fájdalom
Elvékonyodott/ sápadt hüvelyi epithelium	Stressz/ késztetéses inkontinencia	Pecsetelő vérzés az aktust követően
Erythema	Recurrans UTI	Vaginismus
Kis- és nagyajkak zsugorodása		
Leukoplakiás foltok a mucosan		
Petechiák		
Elsimult nyálkahártya		
Fokozott szöveti törékenység		

1. táblázat

A menopausalis genitourinális szindróma genitális, urológiai és szexuális fizikális jelei és tünetei (Kim és mstai nyomán)

Az urogenitális atrófia differenciál diagnosztikája során számításba kell venni azokat a tényezőket, amelyek hüvelyi diszkomfortot, hegesedést, hüvelyfolyást vagy urológiai panaszokat okozhatnak. Ide tartozhatnak az alábbiak [21, 27]:

- vaginitis, vaginosis (bakteriális, gombás, trichomonas fertőzés)
- a vulva kontakt, irritációs dermatitise (ruhanemű, kozmetikai termékek, krémek, betétek)
- lichen sclerosus, lichen planus
- szisztémás betegségek okozta genitális fissurák, fekélyek (Chron betegség)
- nem atrófia eredetű hüvelyi vérzés (gyulladás, malignóma)
- vulvodynia

- egyéb etiológiájú alsó húgyutakat érintő panaszok (UTI , urinary tract infections)

3.1.4. A menopausalis genitourinális szindróma kivizsgálása

A hüvelyatrófia objektív megítélése

3.1.4.1. Hüvelyi citológia

A hüvelyhám szöveti sejtösszetételére a patofiziológia fejezetben utaltunk. Citomorfológiai szempontból a hüvelyi atrófiában a parabazális és intermedier sejtek száma magas, a szuperficiális sejtek száma pedig igen kevés [28]. A generalizált ösztrogénhiányos állapot következtében a laphám proliferációja csökken a sejtek nem vagy csak jóval kisebb arányban érnek szuperficiális sejtekké. Ha ez az állapot tartós a hámiban az intermedier illetve szuperficiális sejtek abszolút nem jelennek meg, az epitheliumban csak a bazális és parabazális sejtek figyelhetők meg.

Capewell és mtsai a hüvelyi kenet sejtjei alapján határozták meg az enyhe és súlyos atrófiát, valamint összefüggést kerestek a szubjektív tünetek és a hüvelyi citológia képe között. Eredményeik alapján a hüvelyszárazság erősen korrelált a sejtek arányával, azonban a GSM egyéb tüneteit érintően nem találtak összefüggést [29]. A hüvelyi citológia alapján az atrófia többféleképpen értékelhető:

Vaginális maturációs (érés) index és vaginális maturációs érték: A vaginális maturációs index (VMI) a hüvelyi kenetben található parabazális, intermedier és szuperficiális sejtek százalékos arányát jelenti. A mintavétel során óvatosan sejteket távolítunk el a hüvelyhámról egy spatula segítségével. Az adott indexet balról jobbra olvasva kapjuk meg, például 0/20/80 azt jelenti, hogy a mintánkban a parabazális sejtek aránya 0%, az intermedier sejteké 20% és a szuperficiális sejteké 80%. Balra tolt kép atrófiát, jobbra tolt kép ösztrogénhatást jelez. Különböző formulák használatával az így kapott számok bizonyos faktorokkal szorozva adják a vaginális maturációs értéket (vaginal maturation value-VMV) [30]. A leghasznosabb formula tekintetében nincs egységes állásfoglalás, értékelésük azonban hasonló; alacsony érték kevesebb szuperficiális sejtet jelent, ami alacsony ösztrogén hatás következménye. A legegyszerűbben talán az a

formula használható, ahol a szuperficiális sejtek százalékos arányát 1,0-el, az intermedier sejtekét 0,5-el, a parabazális sejtekét pedig 0-val szorozzuk, majd a kapott értékeket összeadjuk, ezáltal egy 0-tól 100-ig terjedő skálát kapunk. A cut-off értéket 50-nél határozták meg, ez alatt alacsony vagy hiányzó ösztrogénhatás van jelen, 50-64 között közepes, 65-100 között a szövetben az ösztrogénhatás kielégítő [31]. A hüvelyi citológia képét számos tényező befolyásolhatja (2. táblázat) [32], és értékelése is szubjektív lehet.

A maturációs indexet befolyásoló tényezők

Dohányzás

Obezitás (BMI >30)

Emelkedett diastolés vérnyomás (> 100 Hgmm)

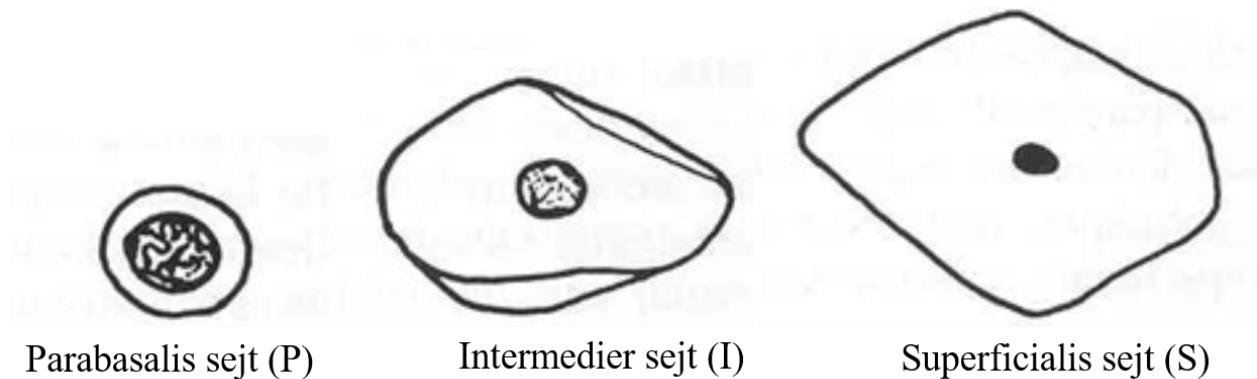
Ectocervicalis, endocervicalis vagy
endometriális sejtek kontaminációja

Túl vastag kenet

2. táblázat

A maturációs index meghatározását befolyásoló tényezők (McEndree nyomán)

Kariopiknotikus index: A kariopiknotikus index (KI) a szuperficiális és intermedier sejtek százalékos arányát adja meg az összes vizsgált hámsejthez viszonyítva. A KI klinikai vizsgálatokban megbízható eszköznek bizonyult az ösztrogén-státusz citológiai megítélésére, azonban ritkábban alkalmazott módszer, mint a VMI és a VMV [33].



2. ábra

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

3.1.4.2. Hüvelyi pH

A hüvely pH változásának hátterében az ösztrogénhiány következtében csökkenő intracelluláris glikogén mennyiség áll. Ennek hiányában a *Lactobacillus*ok által termelt tejsav mennyisége jelentősen csökken, a fiziológiásan 3,5-4,5 körüli pH alkalikus irányba tolódik [34]. Egységesen elfogadott cut-off érték ugyan nincs, de klasszikusan 5 feletti pH-nál beszélünk csökkent ösztrogénhatásról. A hüvely kémhatása többféleképpen mérhető, a leggyakrabban alkalmazott eljárás az indikátor csík használata. A hüvelyen belül több ponton vehetünk mintát: laterális hüvelyfal, hüvely középső szakasza, hüvelyboltozat, introitus. Konszenzus vélemény a mintavétel helyét illetően jelenleg nincs, az oldalsó hüvely falról vett minta pH-ja jól tükrözte a szövettani és citológiai változásokat [35]. A hüvely pH meghatározása effektív módszer a hüvelyi epithelium és az ösztrogén hatás monitorozására. Az atrófia mellett a hüvely kémhatását a bakteriális vaginosis, vér, hüvelynyák, ondó, egyes hüvelyileg alkalmazott gyógyszerek és a dohányzás is befolyásolhatja.

A hüvelyatrófia szubjektív megítélése

3.1.4.3. Tünetek

A GSM klinikai tüneteit a GSM klinikai megjelenése című részben foglaltuk össze. A panaszok értékelése a GSM korrekt diagnózisának kulcslépése. A betegség patofiziológiájából következően a tünetek igen széles skálán mozognak, azokat a páciensek változatos intenzitással élik meg. Az értékelést tovább nehezítheti, hogy postmenopausában más medencefenék diszfunkcióval kapcsolatos eltérések gyakorisága is növekszik, melyek részben vagy egészben átfednek az alapbetegséggel. Sok esetben a betegek panaszait szégyellve vonakodnak részletesen beszámolni a nemiszervükkel, vizelettartással, székletürítéssel vagy szexuális aktussal összefüggő eltérésekről. Ezen testi és lelki hatások jelentősen hátrányosan befolyásolják az életminőséget [36].

A páciens által megélt tünetek interpretálásában, kezelőorvos általi komplex áttekintésben nagy segítséget nyújtanak a különböző specifikus kérdőívek. A legtöbb kérdőív a menopausa vagy egyéb ezzel összefüggésbe hozható kismedencei diszfunkció tüneteinek széles skáláját vonultatja fel.

Egyes validált kérdések már az alapellátásban dolgozók számára is hasznosak lehetnek a menopausa diagnosztikájában. Huang és kollégái által fejlesztett kérdőív ('day-to-day impact of vaginal aging' - DIVA) egy specifikusan posztmenopausalis nőbetegek hüvelyi panaszok okozta életminőségét felmérő kérdéssor, mely 23 elemet tartalmaz a testi, lelki és szexuális egészség témakörében [37]. Lester és munkatársai emlőrákon átesett betegeket vizsgálva egy 45 elemből álló kérdőívet alkottak, melyet kitöltve a beválogatott betegek be tudnak számolni urológiai (úgy, mint dysuria, inkontinencia, sürgető vizelési inger), genitális (égő, viszkető érzés, hüvelyszárazság, hüvelyi folyás), vagy éppen a szexuális funkciót érintő (dyspareunia, hüvelyi vérzés aktust követően, nemi vágy csökkenése) tüneteikről [38]. A GSM komplex patofiziológiájának következtében a betegek a diverz tünetekről számolhatnak be, így a klinikumban vagy a klinikai vizsgálatok alkalmával a kívánt betegadat begyűjtésére, mind az inkontinenciára, mind a medencefenék elégtelenségére, mind a szexuális minőségre vonatkozó kérdéssorok egyaránt segítséget nyújthatnak (3. táblázat) [39]. A különböző tünetek elemzésére számtalan típusú kérdőív elérhető.

Kérdőív	Kérdőív által felmért panasz
PFDI-20 (Barber és mtsai, 2005)	vizelettartási székletürítési uterovaginalis prolapsus
PFIQ-7 (Barber és mtsai, 2005)	vizelettartási székletürítési uterovaginalis prolapsus
ICIQ-VS (Price és mtsai, 2006)	hüvelyi szexuális
FPFQ (Baessler és mtsai, 2010)	húgyhólyag bélrendszer uterovaginalis prolapsus szexuális
PFBQ (Peterson és mtsai, 2010)	húgyhólyag bélrendszer hüvelyi szexuális

3. táblázat

A medencefenék-panaszokat felmérő, az irodalomban előszeretettel használt kérdőívek. Rövidítések: FPFQ: Female Pelvic Floor Questionnaire; ICIQ-VS: International Consultation on Incontinence Questionnaire – Vaginal Symptoms; PFBQ: Pelvic Floor Bother Questionnaire; PFDI: Pelvic Floor Distress Inventory; PFIQ: Pelvic Floor Impact Questionnaire (Zuchelo és mtsai nyomán)

3.1.4.4. Fizikális vizsgálat

A hüvelyi atrófia megítélésé fizikális vizsgálat során általában szubjektív módon, az epithelium állapotának felmérésével történik. A legszembetűnőbb tünetek a hüvelyszárazság, hüvelyhám sápadtsága, petechiák a nyálkahártyán, sérülékeny, törékeny szövetek. Az ösztrogénhiány következményeképpen számos egyéb jel és tünet azonosítható, melyet a menopausalis genitourinalis szindróma klinikai megjelenése című részben foglaltunk össze. Ezen vizsgálati leletek számszerűsítéséhez, illetve klinikai vizsgálatokban a terápia hatásának követéséhez nagy segítséget jelentenek a különböző pontozási indexek.

Hüvelyi fizikális vizsgálati skála (Vaginal physical examination scale): Elsőként Greendale és mtsai alkottak meg egy négyelemű skálát az atrófia fizikális jeleinek értékeléséhez. Az atrófiát az alábbiakban határozták meg: amennyiben hüvelyfali petechiák vannak jelen, a hüvelyszövet törékeny, jelentősen csökkent a rugalmasság és a nyálkahártya redők hiányoznak. Ezen fizikális vizsgálati leletek jól korreláltak az atrófiára szintén jellemző alacsony maturációs indexel és emelkedett pH-val [40].

Hüvelyi egészség index (VHI, vaginal health index): Az irodalomban a leggyakrabban alkalmazott hüvelyi állapotot értékelő rendszer a VHI. A Bachmann és munkatársai által publikált módszer öt különböző tulajdonságot (elaszticitás, folyadék szekretáló képesség, hüvelyi pH, epitheliális mucosa állapota, nedvesség) pontoz egy 1-től 5-ig terjedő skálán, az alapján, hogy az adott jelenség mennyire jellemző atrófiára (1) vagy mennyire élettani megjelenésű (5). A hüvelyváladék megjelenése és filmréteg képző tulajdonsága alapján meghatározható a hüvelyi nedvesség. Az elaszticitás vizsgálata során azt vizsgáljuk mennyire nyújtható a hüvelyi szövet manuális vizsgálatkor. Az epitheliális mucosa állapotának felmérésekor a hám színét, vastagságát, és mechanikai ellenálló képességét pontozzuk. Minél alacsonyabb a megállapított pontszám, annál nagyobb mértékű a hüvelyi atrófia [41, 42]. A VHI elemei az 4. táblázatban láthatóak.

Hüvelyi atrófia index (VAI, vaginal atrophy index): A VAI szintén egy szubjektív rendszer a hüvelyi atrófia megítélésére, mely a külső nemi szerv bőrének rugalmasságát, turgorát, a szeméremszőrzet, a kis- és nagyajkak, a hüvelybemenet megjelenését, a nyálkahártya állapotát és a hüvely hosszát vizsgálja. Ebben az esetben is az alacsonyabb pontszám súlyosabb atrófiát jelez. A módszer megbízhatóságát Leiblum és mtsai vizsgálták [40].

	1	2	3	4	5
Elaszticitás	nincs	gyenge	átlagos	jó	kitűnő
Folyadék szekretáló képesség	nincs	igen kevés	kevés	közepes	normális
Hüvelyi pH	≥ 6.1	5.6 – 6.0	5.1 – 5.5	4.7 – 5.0	≤ 4.6
Epitheliális mucosa állapota	petechia érintés előtt	érintésre kevés vérzés	dörzsölésre vérzés	vékony	normális
Nedvesség	nincs, gyulladt	nincs, nem gyulladt	minimális	közepes	normális

4. táblázat
A VHI (vaginal health index) skála elemei

3.1.5. A menopausalis genitourinalis szindróma kezelése

A terápia megválasztását alapvetően a tünetek súlyossága szabja meg. Enyhe esetben életmódváltoztatás, vény nélkül kapható készítmények (hidratálók, síkosítók) megfelelőek lehetnek, súlyosabb esetben hormonpótlás (lokális vagy szisztémás) válik szükségessé. Azon esetekben, amennyiben bizonyos anamnesztikus tényezők szükségessé teszik alternatív terápiás modalitások is szóba jönnek.

3.1.5.1. Életmódváltoztatás

Mielőtt bármilyen, akár szisztémás akár lokális gyógyszeres kezelést javasolnánk érdemes a beteg anamnézisében szereplő, hajlamosító tényezőket kiiktatni. A környezeti és emocionális stresszt csökkentő eljárások, vagy esteleg pszichológusi konzultáció segíthet feltárni a hüvelyszárazság nem organikus okait. Megfelelő compliance estén a fizikailag aktív, sportos életmód általánosan javítja a közérzetet, fokozza cirkulációt. A dohányzás elhagyása, az alkohol abúzus kerülése önmagában is javíthat a tüneteken vagy javíthatja más bevezetett terápia hatékonyságát. Aktív nemi élet esetén fenntartható a hüvely és kismedence izomtónusa, a szövetek rugalmassága valamint a stimulus hatására a lubrikációs folyamatok fenntartják a megfelelő nedvességet, és javul a lokális véráramlást is [43].

3.1.5.2. Hidratáló és síkosító készítmények

A GSM első vonalbeli terápiájaként alkalmazandók a nem hormonális hüvelyi hidratáló és síkosító készítmények. Ezek a készítmények átmeneti enyhülést jelentenek az égő, viszkető érzés és a szexuális diszkomfort esetében, azonban az atrófia okozta változásokat nem befolyásolják, hatásuk rövid távú (<24 óra). A hidratálók és síkosítók enyhe tünetek esetén vagy esetleg más terápia kiegészítéseként hasznosak lehetnek, de a legtöbb esetben hormonális vagy egyéb kiegészítő terápia szükséges [44]. Összetételüket tekintve a síkosítók lehetnek víz-, szilikon-, vagy olajbázisúak; az olajbázisú a latex gumióvszer anyagát károsíthatja, szakadáshoz vezethet. Egyes hidratálók polycarbophil-bázisú polimert tartalmazhatnak, mely a hüvely falán filmréteget képezve fenntarja a nedvességet [6]. A készítményt tejsavval kombinálva a nedvesítő hatás mellett a hüvelyi pH-ra is kedvező hatást gyakorolhat [45]. Újabban élénk kutatások zajlanak, melyek a cink tartalmú készítmények szerepét vizsgálják a hüvelyi atrófia tekintetében [46].

3.1.5.3. Hormonpótlás (HRT, hormon replacement therapy)

A GSM leghatékonyabb terápia lehetősége a hormonpótlás (HRT, hormon replacement therapy). Szakirodalmi adatok alapján gyorsan képes helyreállítani az epithelium rétegeit, javítja a lokális mikrocirkulációt, serkenti a hüvely szekréción folyamatát, csökkenti a hüvelyi pH-t, ezáltal helyre áll az egészséges baktérium flóra és összességében javulnak az atrófia tünetei [6]. Mind a szisztémás (per os, transzdermális tapasz, spray) mind a hüvelyi alkalmazás hatékonynak bizonyult a GSM kezelésében, azonban hormonpótlás megkezdése előtt, a beteggel közösen, értékelni kell annak előnyeit és a lehetséges rizikótényezőket. A HRT-t mindig a legalacsonyabb hatásos dózissal tanácsos indítani, elkerülve a magas ösztrogénszint okozta endometrium proliferációt, hyperplasiát vagy akár carcinoma kialakulását. A lokális ösztrogén terápia (ET) a legkedveltebb terápia modul, mivel igen gyorsan csökkenteni képes a GSM

kellemetlen tüneteit, a vasomotor tüneteket és az osteoporózis rizikót ugyan nem javítja olyan hatékonyan, mégis a szubjektív panaszok akár 90%-ban csökkenthetők [47].

A hormonpótló kezelés mellékhatásai nem gyakoriak, szisztémás ET esetén emlő érzékenység és/vagy emlőduzzanat, hüvelyi pecsételő vérzés, émelygés, hasi panaszok, fejfájás esetleg testsúlygyarapodás előfordulhat. A transzdermálisan alkalmazott készítmények okozhatnak lokális irritációt, a vaginális készítmények használata során pedig jelentkezhet hüvelyi folyás, viszketés esetleg gyulladás. Az ösztrogénpótlást kontraindikálhatja feltételezett vagy bizonyított emlő carcinoma, más ösztrogén-érzékeny tumorok, ismeretlen eredetű hüvelyi vérzés, az endometrium hyperplasiája vagy daganata. Az anamnézisben szereplő thromboembolia, hypertonia, hyperlipidaemia, stroke, koszorúér szűkület, terhesség vagy dohányzás (35 éves kor felett) szintén ellenjavallatot képeznek.

3.1.5.3.1. Szisztémás hormonpótlás

Az orális ösztrogénpótló kezelés elsősorban azon páciensek esetében szükséges, ahol a GSM tünetei mellett hőhullámok is jelentkeznek és a beteg az osteoporosis ellen is védelmet is szeretne [48]. Amennyiben a beteg előzményében nem szerepel hysterectomia a terápiát progesteron származékkal kell kiegészíteni, elkerülendő az endometrium hyperplasiát, mely akár már hat hónap után is jelentkezhet és alul diagnosztizált esetben akár endometrium carcinomához is vezethet [49]. Ha a kezelés nem éri el a kívánt hatást folyamatos vagy időszakos lokális kezelés választandó.

3.1.5.3.2. Lokális ösztrogénpótlás

Önmagában a helyileg alkalmazott ösztrogén képes lehet a GSM tüneteinek enyhítésére és az atrofias folyamatok visszafordítására. Az így alkalmazott hormon felszívódása csekély, a keringésben megjelenő mennyiség alig magasabb, mint az átlagos posztmenopausában mérhető szérum ösztrogén szint, ezáltal elkerülhető a máj általi metabolizáció és a legalacsonyabb dózis használata esetén kiegészítő progesteron származék sem szükséges. [50, 51]. Az így alkalmazott alacsony dózisu hormon mennyiség a menopausa egyéb tüneteire (vasomotor tünetek, osteoporosis) nem nyújt megoldást, azonban hatékonyan

képes helyreállítani a hüvelyi pH-t, hatására nő a Lactobacillusok mennyisége a hüvelyflórában, javul a hüvelyi citológia képe és megelőzhető az atrófia okozta visszatérő húgyúti infekció. [21]. A lokális ösztrogénkezeléssel kapcsolatos vizsgálatok alapján jelentősen csökkenhetnek az urológiai tünetek, úgy, mint a készetetési inger, gyakori vizezés, éjszakai vizezés, akár a stressz és készetetési inkontinencia tünetei [52]. Hüvelyi alacsony dózisú hormonpótló készítmények krémek, tabletták esetleg hormonleadó hüvelygyűrűk formájában érhető el, melyek Cochrane adatok alapján egyformán hatékonyak bizonyulnak a hüvelyszárazság és a dyspareunia enyhítésére [53]. A legkedveltebb lokális készítmények az ösztrogén tartalmú krémek, melyek adagolása és a használat gyakorisága rugalmasan szabályozható, a hormont leadó hüvelygyűrű hosszabb távra jelent megoldást, felhelyezése egy adott időszakra egy alkalommal szükséges. Az alacsony dózisú helyileg ható ösztrogén terápiát a páciens igényeihez kell szabni, hiszen a megfelelő kezelés mellett a betegek 80-90%-a számol be a tünetek enyhüléséről [9, 21, 22].

3.1.5.4. Szelektív ösztrogén receptor modulátorok (SERM)

Egy másik per os alkalmazható gyógyszeres terápia a GSM tüneteinek kezelésére a szelektív ösztrogén receptor modulátorok (SERM) csoportja, melyet erre az indikációs területre az FDA 2013-ban hagyott jóvá. Az ospemifen azon pácienseknek jelenthet megoldást, akik esetében az ösztrogén terápia nem alkalmazható. Irodalmi adatok alapján a gyógyszer egyszerre hatékony és biztonságos az atrófia és dyspareunia kezelésében, azáltal, hogy képes javítani a hüvelyhám struktúráját és a hüvelyi pH-t [54]. Egy kettős vak, placebo kontrollált vizsgálat a készítményt egy 52 hetes periódusban tartósnak és biztonságosnak találta. A készítményt használók között endometrium carcinoma nem fordult elő, az endometrium hyperplasia előfordulása pedig kevesebb, mint 1% volt [55]. Az ösztrogénhez hasonlóan az ospemifen is emeli a vénás thromboembolia kockázatát, így ezen rizikócsoportba tartozó betegek esetében fokozott óvatossággal kell eljárni.

Egy másik SERM készítmény a lasofoxifene. Ez a gyógyszer mindkét típusú ösztrogén receptorhoz kötődik, és jó a biohasznosulása is. Fázis III vizsgálatok bizonyítják, hogy a lasofoxifen kedvezően hat a

csont ásványianyag tartalmára, ezen kívül csökkenti a koszorúér szűkület és a stroke rizikóját valamint javítja a hüvelyi pH-t és a hüvely szárazságot is [56, 57].

Egy újabb terápiás lehetőséget nyújthat az úgynevezett szövet specifikus ösztrogén komplex alkalmazása, mely SERM és konjugált ösztrogén kombinációja. A bazedoxifen (SERM) és ösztrogén együttes alkalmazását, az ösztrogén-progeszteron származék terápiával összehasonlítva biztonságosabbnak és jobban tolerálhatónak találták klinikai vizsgálatok során [58, 59].

3.1.5.5. Oxytocin

Az oxytocin egy neuropeptid, melyet az agyalapi mirigy posterior lebenye termel, különböző tanulmányokban alternatívaként történő alkalmazása felmerült ösztrogén terápia kontraindikációja esetén. Egy Stockholmban végzett kettős vak, placebo kontrollált vizsgálat eredményei alapján, oxytocin gél használatát követően a hüvelyi epithelium regenerációja volt megfigyelhető. A vizsgálatba bevont betegek atrófiás tünetei enyhültek, a hüvely pH-ja csökkent és méhnyálkahártya megvastagodás sem fordult elő [60].

3.1.5.6. Szintetikus szteroid készítmények

A szintetikus szteroidok közül a tibolont vizsgálták a GSM tekintetében. A gyógyszer nem csak a hüvelyi citológia képét javította, de részben androgén hatása révén a nemi vágyat is fokozta. A vizsgálatban részvevő páciensek körében a vizeletinkontinenciával összefüggő panaszok, az éjszakai vizelés és a sürgető vizelési inger is csökkentek [61].

3.1.5.7. Intravaginális dehydroepiandrosteron

A dehydroepiandrosteron egy szteroid, mely az ösztrogén és más androgének bioszintézise során keletkező intermedier termék. Egy randomizált, kettős vak, placebo kontrollált vizsgálat mutatott rá, hogy a naponta vaginálisan alkalmazott 0,5%-os dehydroepiandrosteron hatására a hüvelyi citológiában

emelkedett a superficiális sejtek aránya, a parabazális sejtekké pedig csökkent, javult a pH és csökkent a fájdalom közösülés során. Objektív tünetet közül fokozódott a hüvelyi szekréció és epithelium vastagsága a placebo karral összehasonlítva, azonban a módszer hosszú távú hatásainak tekintetében nem áll rendelkezésre kellő mennyiségű adat [62].

3.1.5.8. Hüvelyi lézerkezelés

Az elmúlt években nagy népszerűsége tettek szert különböző lézeres és egyéb termikus energián alapuló hüvelyi eljárások a menopausalis genitourinális szindróma tüneteinek enyhítésére. A szén-dioxid lézer hüvelyi szövetre kifejtett hatásait a CO₂ lézer hatása a hüvelyi szövetekre című fejezetben részletesen tárgyaljuk.

3.2. Lézer és szöveti hatásai

Azokat a berendezéseket, amelyek a fény erősítését a hullám indukált emissziója révén valósítják meg, és a folyamat eredményeképpen fényhullámokat sugároznak ki, lézereknek, vagy az angol mozaik szó alapján laser-nek (LASER: Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation.) nevezzük.

3.2.1. Történeti áttekintés

A lézerek működési elvének alapjául szolgáló indukált emisszió elméleti lehetőségéről Einstein már az 1900-as évek elején publikált. Elmélete szerint a legtöbb atom úgynevezett nyugalmi energia állapotban van (E₀). Amennyiben ezekkel a molekulákkal energiát közlünk, úgy magasabb energia szintre, gerjesztett állapotba kerülnek. Indukált emisszió során kívülről érkező megegyező hullámhosszú foton az atom gerjesztettségének megszűnését indukálhatja, mely során az visszatér az alapállapotba, miközben maga is azonos energiájú és frekvenciájú fotont emittál [63]. Az első kézzel fogható lézert, egy rubin lézert Theodore Maiman építette meg 1960-ban [64]. Ezen felfedezések nyomán a lézertechnológia gyorsan elterjedté vált

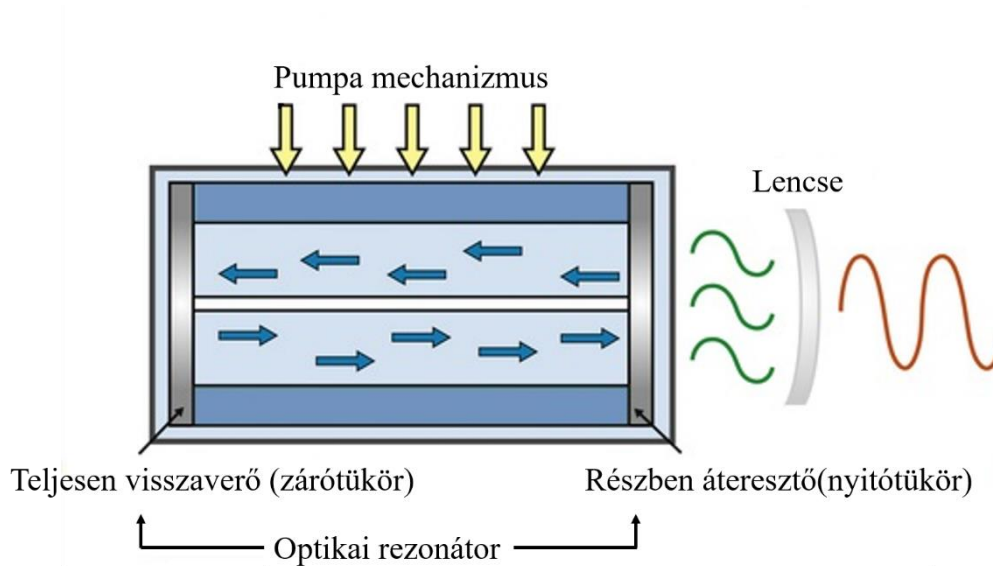
és orvostudományi felhasználásai is sorban jelentek meg. Campbell és Koester a rubin, illetve He-Ne lézer szemészeti alkalmazási lehetőségeit vizsgálta tumoros elváltozások fotokoagulációja révén. Az első, embereken végzett szemészeti beavatkozásokra 1961-ben került sor [65]. Szén-dioxid lézer feltalálása 1964-ben Kumar Patel (Bell Labs) nevéhez fűződik [66]. Hazánkban, az 1960-as években Mester Endre vizsgálta kis teljesítményű lézerek biostimulációs hatásait, megalkotva ezzel a szoft-lézer terápia alapjait. Megfigyelései alapján a kis teljesítményű lézer hatására a borotvált hátú egereken a szőr gyorsabban nőtt ki, mint a nem kezelt társaikén [67]. A CO₂ lézer folyamatos hullám formában már képes volt a bőr átvágására, így sebészeti előnyei révén (pontos, vérzésmentes vágás, csekély környezeti szövetkárosodás) hamar népszerűvé vált az operatív szakmákban [68]. A következő évtizedekben számos különböző sugárforrást alkalmazó lézerek készültek, melyek lehetővé tették a lézertechnológia széleskörű alkalmazását az orvostudomány számos területén.

3.2.2. Lézerek felépítése és működése

A lézerek működési elvének alapja az indukált emisszió jelensége. Az atommag körül az elektronok különböző energiaszinteken helyezkedhetnek el, a termikus egyensúly miatt alapállapotban a legkisebb energiaszinten találhatóak. Ezen részecskék energia elnyelésével (abszorpció) vagy leadásával (emisszió) más-más szintre kerülhetnek. Ha egy gerjesztett atomhoz megfelelő frekvenciájú foton érkezik, létrejöhet az indukált emisszió, mely során az atom energiaszintje ismét alapállapotba kerül, miközben a közeget az eredetivel megegyező energiájú, frekvenciájú és irányú foton hagyja el. A két foton környezetében további atomokat gerjeszt, amennyiben a magasabb energiaszintű atomok száma több mint a kisebb energia állapotban lévőké létre jön a populációinverzió [69].

Egy egyszerű lézerrendszerben található egy úgynevezett lézeraktív (fényerősítő) közeg, mely két tükör között helyezkedik el, ezt az egységet nevezzük optikai rezonátornak. Ezen anyag lehet gáz, folyadék vagy szilárd halmazállapotú, és tulajdonságai szabják meg az adott lézer hullámhosszát. Ahogy a lézeraktív anyag aktiválódik, fotonokat emittál a tér minden irányába. Azok a részecskék, melyek a tükrök tengelyére

nem merőleges síkban verődnek vissza elvesznek a rendszerből. A megfelelő tengely mentén oda-vissza verődő fotonok hatására minden egyes áthaladás során további fotonok keletkeznek. Amennyiben a magasabb energiaszintű részecskék a „pumpálás” révén folyamatosan jelen vannak, akkor egyre több koherens foton koncentrálódik a rezonátorüregben. A rezonátort alkotó két tükör közül az egyik félig áteresztő félig visszaverő tulajdonsága révén lehetővé teszi a bizonyos mennyiségű foton kilépését, az így kilépő párhuzamos, koherens és monokromatikus sugárzást nevezzük lézersugárzásnak [70]. (3. ábra)

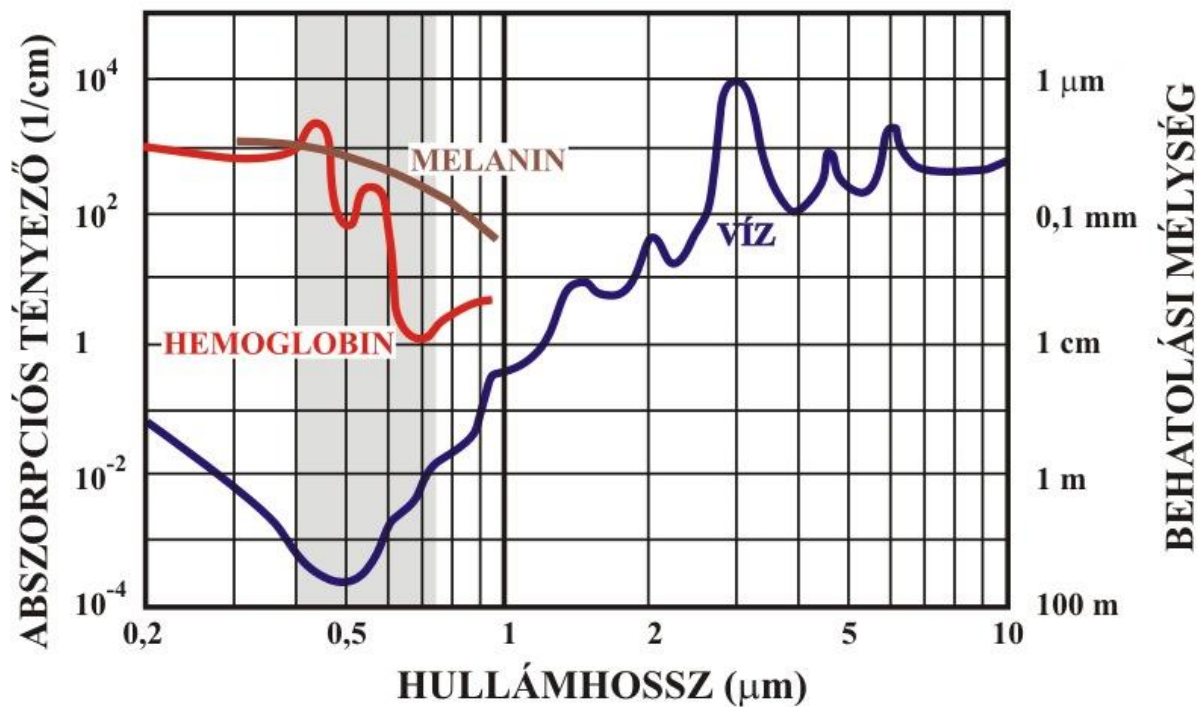


3. ábra
Az egyszerű lézerek alapfelépítése

3.2.3. A lézersugár hatása a szövetekre

A fény és szövet kölcsönhatása az alábbi jelenségekkel írható le: áthaladás (transzmisszió), visszaverődés (reflexió), szóródás és elnyelődés (abszorpció). Összetételükből adódóan a biológiai szövetek a fény terjedését fényszóródási és abszorpciós tulajdonságaik révén befolyásolják. A szövetek mélyebb rétegeibe jutó lézersugár terjedését nagymértékben befolyásolja a hullámhossz, a teljesítmény, valamint a

behatás ideje és módja. Mivel az emberi szövetek víztartalma közel 70%, a víz és egyéb esszenciális szöveti alkotóelem (pl. hemoglobin, bilirubin, melanin, keratin stb.) fényabszorpciós tulajdonságának ismerete elengedhetetlen [71]. A 4. ábrán látható, hogy a víz abszorpciója ultraviola tartományban (excimer lézerek hullámhosszán) és infravörös tartományban (az Er-YAG és a CO₂ lézerek hullámhosszán) jelentős, míg a hemoglobin elnyelése 0,5 μm felett lecsökken.



4. ábra

Víz, hemoglobin és melanin abszorpciós spektrumai és a megfelelő behatolási mélységek

forrás: Lézerek az Orvostudományban, Szegedi Tudományegyetem (2012) (TÁMOP-4.1.1.C-12/1/KONV-2012-0005 projekt)

Adott szöveti hatás kifejtéséért az elnyelt fotonok felelősek. Különböző tulajdonságú fényelnyelő közeggel különböző hullámhosszúságú lézersugár képes kölcsönhatásba lépni. A szelektív fototermolízis elmélete alapján a lézer energiáját a kívánt fényelnyelő közegre (szövet) jelentős környezeti hőkárosítás nélkül adjuk le. Ennek feltétele, hogy az adott hullámhosszúságú lézersugarat a célközeg jó hatásfokkal

elnyelni képes legyen, valamint az impulzus időtartama rövidebb legyen az anyag hőrelaxációjánál, így elkerülhető a hőenergia szóródása a célszöveten túlra [72].

Az infravörös hullámhossz-tartományban működő lézerek, mint a CO₂ lézer (10 600 nm) és az erbium:YAG (2940 nm) lézer által kibocsátott sugárzást nagy mennyiségben nyeli el a sejtek, szövetek víztartalma, ezáltal okozva a szövet melegedését. A hőmérséklet változása és a melegítés sebessége határozza meg a szöveti reakciót.

Enyhe sejtkárosodás, következményes gyulladási reakció és helyreállító folyamatok megindulása már 5°C -10°C-os hőmérsékletemelkedés esetén megfigyelhető. Körülbelül 40°C -45°C-os hevítés során már a celluláris enzimek deaktiválódnak, ödéma képződik. Ezen károsodások kezdetben reverzibilisek, azonban tartós behatásra irreverzibilissé válhatnak. Ahogy a hőmérséklet a 60°C-ot meghaladja, a legtöbb fehérje denaturálódik, 70°C felett pedig a DNS is károsodik. A hőmérséklet további emelkedésével 100°C-150°C-nál a sejt zsugorodik, víztartalma vaporizál, sejtmembrán károsodás, fehérje denaturáció és kollagén hyalinizáció figyelhető meg. 300°C és 1000°C között a teljes szövet evaporizál, karbonizáció és füstképződés jelentkezik [73].

Az ablatív lézerek vaporizálják a szövet felsőbb rétegeit, ezáltal jutnak mélyebb régiókba, míg a non-ablatív lézerek a bőrfelszínt érintetlenül hagyva fejtenek ki hőhatást az epidermális rétegekben [14].

3.3. A CO₂ lézer hatása a hüvelyi szövetekre

A mikroablatív CO₂ lézerrendszerek az elmúlt évek során egyre népszerűbbé váltak a bőrgyógyászat és plasztikasebészet egyes beavatkozásaiban. Ezen eljárások tudományosan is bizonyítottan hatékony, pontos és biztonságos eredményeket biztosítanak a páciensek számára, azáltal, hogy a szövet mélyebb rétegeinek károsodása nélkül képesek a szöveti regenerációt stimulálni [74, 75]. Alkalmazásuk széles körben elterjedt a bőrelváltozásoktól, mint seborrheas keratosis [76], syringomák [77], szem körüli xathelasmák [78], szemölcsök, hegek kezelése egészen a bőrfiatalító eljárásokig [79]. A technika hüvelyi alkalmazása az elmúlt években rendkívül nagy népszerűsége tett szert, miután az FDA 2014-ben jóváhagyta a lézerek

nőgyógyászati célú használatát. Szöveti remodellingen alapuló hüvelyi rejuvenáció háttérében a CO₂ lézer ablatív és termikus hatása áll, mely epithelium kötőszöveti összetételére gyakorol kedvező hatást.

A CO₂ lézer energiáját a hüvelyi szövetek víztartalma nyeli el így eredményezve termolítikus hatását. Az ablatív és termikus hatás fotobiomodulációt eredményezve a kötőszöveti elemek újriformálódását és új elemek képződését segíti [80]. Bio- és hisztokémiai vizsgálatok igazolták, hogy CO₂-lézer-kezelést követően egyes citokinek termelődése fokozódik. Ezen citokinek elsősorban az extracelluláris mátrix (ECM) fehérjék (kollagén, elasztin) mennyiségét fokozó stimuláló transzformáló növekedési faktor- β (TGF- β , transforming growth factor beta), az epidermális növekedési faktor (EGF, epidermal growth factor), mely az epithelium újdonszövetét segíti, a vérlemezke-eredetű növekedési faktor (PDGF, platelet-derived growth factor), ami fibroblastokat serkent új ECM alkotók szintézisére, valamint a vascularis-endothelialis növekedési faktor (VEGF, vascular endothelial growth factor), mely az érújdonszövetben játszik szerepet [81]. Más vizsgálatokban a kötőszöveti elemek megújulásáért felelős faktorok, úgy, mint prokollagének, metalloproteinázok (MMP), interleukin-1 β , tumor nekrosis faktor- α és más profibrotikus cytokinek szintézisében résztvevő mRNS-ek szintjét találták emelkedettnek CO₂-lézer-kezelést követően, mely szintén a szövetmegújuló folyamatok jelenlétét bizonyítja [82]. Ezen mechanizmusokkal párhuzamosan a szöveti remodellinget és a fibroblastok aktiválódását több különböző hő sokk fehérje (HSP, heat shock protein), elsősorban a HSP-47 aktiválódása segíti. A HSP-47 a kollagén chaperon fehérjéje, mely az endoplazmatikus retikulumban található és kulcs szerepet játszik a kollagén bioszintézisében [83, 84].

Az említett folyamatok hatására a lézerkezelés eredményeképpen új ECM alkotóelemek (kollagén, elasztin, glikozaminoglikánok, glikoproteinek) képződnek. A szerkezeti tulajdonságaikból eredően a molekulák nagy mennyiségű víz megkötésére képesek mely növeli a szövet hidratáltságát. A fokozódó fibroblast aktivitás hatására a kötőszöveti elemek termelődése mellett a szövet vérellátása is javul, valamint fokozódik az epithelialis sejtek glikogén szintézise és tárolása. Összességében a hámréteg vastagodik és újonnan formálódott szöveti papillák figyelhetők meg. Az ideális körülmények hatására élénkül az epithelium proliferációja, melynek hatására a leváló szuperficiális és intermedier sejtekben felhalmozott

glikogén glükózzá hidrolizálódik, táplálékot biztosítva a Lactobacillusok és a hüvelyflórát alkotó egyéb baktériumok számára. A tejsavbaktérium által kialakított savanyú pH hozzájárul a hüvely kórokozókkal szembeni védelméhez és ez által az élettani hüvelyi környezet kialakulásához [85].

4. Célkitűzések

Vizsgálataink során a hüvelyileg alkalmazott CO₂-lézer-kezelések hatásait elemeztük vulvovaginalis atrófiában szenvedő női populációban.

Prospektív vizsgálatunk célkitűzései alapján hüvelyi atrófiával összefüggő tünetek változásait kívántuk mind objektív, mind szubjektív mérőszámokkal meghatározni.

Hipotéziseink szerint a hüvelyi CO₂-lézer-kezelés nem csak a menopausalis genitourinális szindróma tüneteit képes enyhíteni, hanem a közös patofiziológiai eredet és – a tünetek előfordulása tekintetében – hasonló beteg populáció fényében a kismencedei diszfunkció (kismencedei szervek süllyedése, vizelet-és székletürítés deficienciája) okozta panaszokat is javíthatja. A páciensek tüneteinek változásait gyakorta alkalmazott kérdőívek segítségével értékeltük. Feltételeztük továbbá, hogy a hüvelyi citológia képe javul, az VMV pontszáma magasabb lesz azon vaginális szén-dioxid lézerkezelésben részesülő vizsgálati alanyok esetében, akik szubjektív vizsgálat (visual analog scale-VAS) panaszait javulni vélték.

5. Beteganyag és módszerek

5.1. Betegcsoport

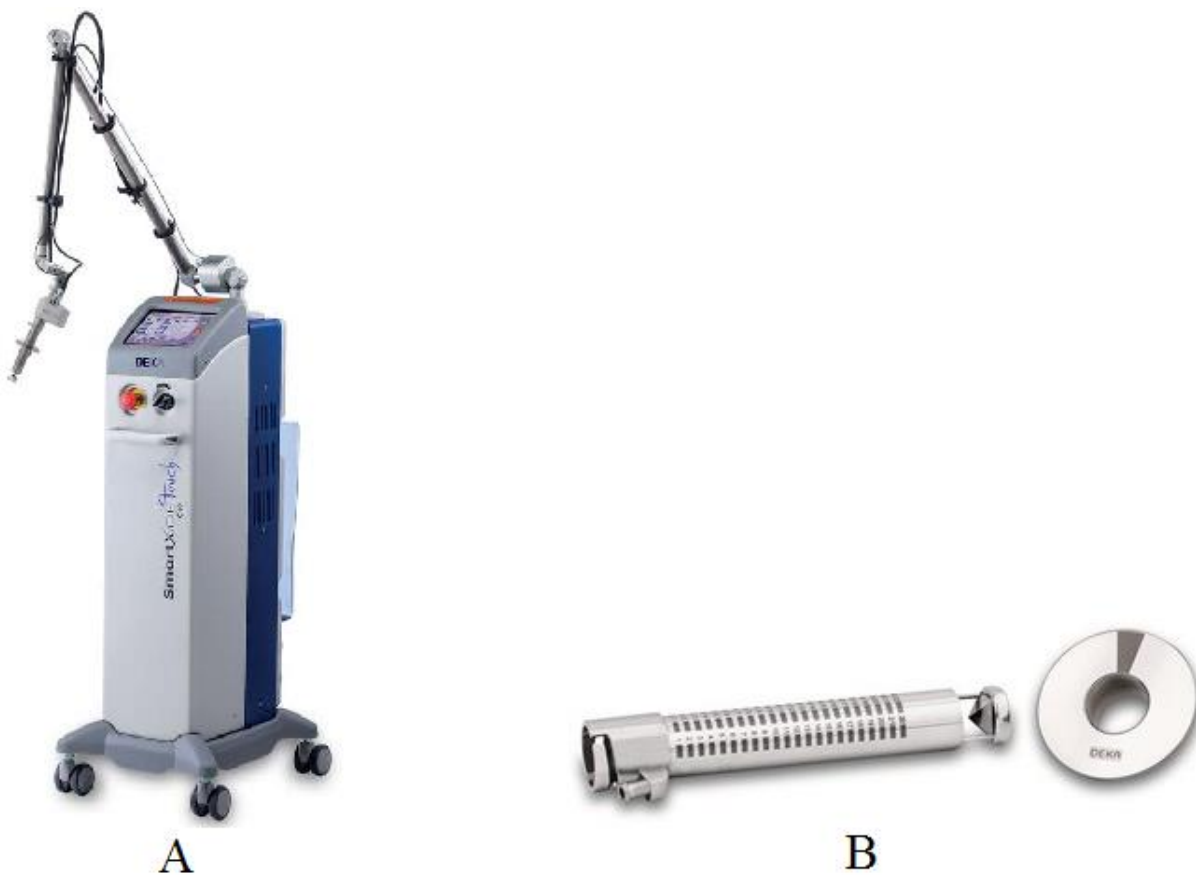
Prospektív kohorsz vizsgálataink tervezése és kivitelezése teljes egészében a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Intézetében valósult meg 2017 márciusa és 2018 szeptembere között. A résztvevők beválogatása a Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika uroginékológiai szakrendelésén jelentkező betegek közül történt. Azon pre- vagy postmenopausában lévő pácienseinknek ajánlottuk fel a részvételt, akik az alábbi tünetek közül legalább egyről beszámoltak a vizit során: hüvelyszárazság; égő, viszkető érzés; vagy további klasszikus vulvaginális atrófiára/GSM-re jellemző, kellemetlen tünetek. Ezen felül enyhe mértékű terheléses vagy késztetéses vizelet inkontinencia, a csökkent medencefenéki izomtónus eredményeképpen szubjektív hüvelytágasság-érzet és panaszokat okozó kismedencei süllyedés (I. vagy II. stádiumú kismedencei süllyedés a medencefenéki szervek süllyedése beosztására bevezetett skála alapján [POP-Q – pelvic organ prolapse quantification]) is a beválogatási kritériumok közé tartozott [86]. Azon nőket tekintettük postmenopausában lévőnek, akik anamnézisében legalább 12 egymást követő hónapban amenorrhoea volt megfigyelhető bármely egyéb egyértelmű patológiás ok nélkül vagy a folliculus stimuláló hormon (FSH) szintje ≥ 30 mIU/m volt. Kizárási kritériumnak tekintettük a terhességet, a hormonpótló kezelés lokális és/vagy szisztémás formáját a jelentkezést megelőző 2 évben, az akut hüvelygyulladást, a méhnyakrákszűrés során talált bármely eltérést, a dysmenorrhéát, a III. és IV. stádiumú kismedencei süllyedéses kórképet, a súlyos terheléses vagy késztetéses inkontinenciát, illetve bármely olyan betegséget, amely befolyásolhatja a vizsgálat kimenetelét. A beválogatott alanyokat továbbá megkértük, hogy a hüvelyi lézerkezelést megelőzően legalább 6 héttel függesszék fel bármely hüvelyi készítmény (hormonális vagy nem hormonális) használatát.

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

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

5.2. Lézerkezelés

A kezeléseinket egy, a vaginális mucosára optimalizált mikroablatív fracionált CO₂ lézer készülékkel végeztük, egy 360 fokos hüvelyi alkalmazásra kifejlesztett kezelőfej segítségével (SmartXide2V 2 LR, Deka, Firenze, Olaszország) (5. ábra). A terápia során a lézersugár körkörös, fracionáltan, igen kis pontok formájában és D-Pulse üzemmódot használva került kibocsátásra a vaginális mucosára. A kezelés pontos beállítása az irodalmi adatok figyelembevételével történt (SmartStack 1, teljesítmény 30 watt, 'dwell time' 1000 µs, 'spacing' 1000 µm) [87]. A lézerkezelés három ülésben, 4–6 hetes időintervallumokban végeztük.



5. ábra

A DEKA SmartXide²V²LR (MonaLisa Touch®) CO₂ lézerekészülék (A) és a speciális hüvelyi kezelésekhez kifejlesztett 360° -os kezelőegység (B). Forrás: monalisateurouch.com

5.3. Hüvely állapotának felmérése

Minden páciens esetében minden egyes kezelés előtt, valamint négy héttel az utolsó kezelés befejezését követően meghatároztuk a VHI-t, mely a vizsgáló által felvett, a hüvely állapotát öt szempont (elaszticitás, folyadék szekretáló képesség, hüvelyi pH, az epithelialis mucosa állapota, nedvesség) alapján értékelő objektív skála (4. táblázat) [42]. A VHI összesített pontszáma 5 és 25 pont közötti értéket vehet fel, a magasabb pontszám jelzi a kedvezőbb állapotot, míg az alacsonyabb atrófiára utal. A szubjektív panaszok értékelése a páciensek által vizuális analóg skálával (VAS) történt 0 és 10 pont között értékelve a hüvelyi fájdalmat, szárazságot, égő érzést, viszketést, dyspareuniát és dysuriát szintén minden kezelés előtt,

valamint négy héttel az utolsó kezelés befejezése után. A VAS pontszáma individuális tünetek és panaszok esetében 0 és 10 pont közötti terjedelemben változhat, az alacsonyabb pontszám jelzi a kedvezőbb értéket (6. ábra) [88].



6. ábra

A Vizuális Analóg Skála (VAS): A különböző panaszok szubjektív értékelésére szolgáló séma, ahol „0” a panasz hiányát „10” igen súlyos panaszt jelent.

5.4. Hüvelyi citológia

A hüvelyfali kenethez szükséges mintát nőgyógyászati vizsgálat során feltárást követően egy spatula segítségével kaparó mozdulattal vettük az oldalsó hüvelyfal középső szakaszáról. A kenetek analízisét, mintánként 200 sejtet egy független citopatológus szakorvos végezte, az egyéb individuális klinikai adatokra vakon. A kenetek értékelése során első lépésben a parabazális (P), intermedier (I) és superficiális (S) sejtek számának meghatározása történt, majd ezen értékeket 0-val, 0,5-el és 1,0-el szoroztuk meg. Az így kapott három értéket összeadva kaptuk meg a Meisels féle hüvelyi maturációs értéket (vaginal maturation value-VMV) [30]. A kenetekben a P és I sejtek emelkedett aránya alacsony ösztrogénhatásra utal. Irodalmi adatok alapján a 0-49 közötti VMV alacsony, az 50-64 közötti közepes, még a 65-100 közötti VMV érték jó szöveti ösztrogénhatást jelez a hüvelyi epitheliumban [31].

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

5.5. Kérdőívek

A nemzetközileg standardizált kérdőívek egyes betegségek szubjektív tüneteinek a vizsgáló általi feldolgozásában nyújtanak segítséget. Számos, az irodalomban elérhető kérdőív közül a kismencedei állapot felméréséhez a 'Pelvic Floor Distress Inventory' (PFDI-20) kérdőívet választottuk. Ez a kérdőív korábbi vizsgálatok során, megbízhatónak és kellően érzékenynek bizonyult a klinikai szempontból is meghatározó változások mérésére [89, 90]. A PFDI-20 három komponensből épül fel: Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory 6 (POPDI-6), Colorectal-Anal Distress Inventory 8 (CRADI-8) és Urinary Distress Inventory (UDI-6). A POPDI-6 a kismencedei szervek süllyedésével kapcsolatos panaszokat méri fel, a CRADI-8 kérdései a székletürítés nehézségeire kérdeznék rá, még az UDI-6 a vizeleti panaszok meglétét vagy hiányát elemzi. A medencefenéssel kapcsolatos panaszok meghatározásához a páciensek minden adott kérdéshez választhatnak egy válaszlehetőséget, ami lehet 0 (nem, tehát az adott eltérés nincs jelen), illetve 1-től (enyhén, tehát a panasz jelen van, de egyáltalán nem zavaró) 4-ig (meglehetősen, tehát a panasz jelen van, és kifejezett kellemetlenséget okoz) terjedő skálán bármely érték (7. ábra). Hogy megkapjuk a kérdőív pontszámát, az egyes kérdésekre adott pontok átlagát megszorozzuk 25-tel ezáltal egy 0-100 közötti tartományba illesztve a részpontszámot. Az összesített pontszámot az egyes kérdőív komponensek pontszámainak összesítésével kapjuk meg (tartomány: 0-300). A magasabb pontszám egyre kellemetlenebb medencefenék tüneteket jelez [89, 91].

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

Beteg azonosító kód:

Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory 6 (POPDI-6)

	NEM		IGEN	
	enyhén	kissé	enyhén	mérsékelten
1. Általában nyomást érez az alhasában?	0	1	2	3
2. Általában érez nehézséget vagy teltséget a medencéjében?	0	1	2	3
3. Általában lát vagy érez valamit ami kitüremkedik vagy előszik a hüvelyből vagy környékéről?	0	1	2	3
4. Valaha is kell, hogy kézzel nyomást gyakoroljon a hüvelyre vagy a végbél környékére, hogy legyen széklete vagy be tudja fejezni a széklet ürítést?	0	1	2	3
5. Általában úgy érzi, hogy húgyhólyagját nem ürítette ki teljesen?	0	1	2	3
6. Valaha is kell, hogy kézzel nyomást gyakoroljon a hüvely kitüremkedésére, hogy vizeletét megindítsa vagy be tudja fejezni a vizelet ürítést?	0	1	2	3

Colorectal-Anal Distress Inventory 8 (CRADI-8)

	NEM		IGEN	
	enyhén	kissé	mérsékelten	meglehetősen
7. Úgy érzi, hogy túl erősen kell préselnie (erőlködnie) ahhoz, hogy széklet tudjon üríteni?	0	1	2	3
8. Úgy érzi, hogy a széklet ürítésével nem teljesen ürültek ki a beleit?	0	1	2	3
9. Általában akarata ellenére elveszti a székletürítés feletti kontrollt normális állagú székletnél?	0	1	2	3
10. Általában akarata ellenére elveszti a székletürítés feletti kontrollt laza állagú székletnél?	0	1	2	3
11. Általában akarata ellenére szellent?	0	1	2	3
12. Általában érez fájdalmat széklet ürítés közben?	0	1	2	3
13. Érez erős készletét széklet kiürítésére és sietnie kell a WC-re, hogy székletet ürítsen?	0	1	2	3
14. Érző, hogy egy része a beleknek végébe vagy azon túl kitüremkedik széklet ürítés közben vagy utána?	0	1	2	3

Urinary Distress Inventory 6 (UDI-6)

	NEM		IGEN	
	enyhén	kissé	mérsékelten	meglehetősen
15. Általában gyakran kell vizelnie?	0	1	2	3
16. Általában a vizelete elcseppen amikor erős vizelési inger érez (erős készletét érez arra, hogy vizeletet ürítsen)?	0	1	2	3
17. Általában a vizelete elcseppen amikor köhög, tüsszent vagy nevet?	0	1	2	3
18. Általában kis mennyiségű vizeletet (cseppek) elvesztést érzi?	0	1	2	3
19. Általában nehezen tudja kiüríteni a húgyhólyagját?	0	1	2	3
20. Általában kellemetlen érzése van vagy fájdalmat érez az alhasban vagy a külső genitáliák (hüvely) körül?	0	1	2	3

7. ábra

A vizsgálatunk során alkalmazott PFDI-20 kérdőív magyarnyelvű változata. A három komponens a kismencedei szervek süllyedésével (POPDI-6), a székletürítés nehézségeivel (CRADI-8) és vizelési panaszokkal kapcsolatos kérdéseket tartalmaz. A válaszokat attól függően, hogy milyen mértékben vannak jelen a páciensek egy 1-től 4-ig terjedő skálán értékelhetik.

5.6. Adatok statisztikai elemzése

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

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

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

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

A VAS változását hüvelyi CO₂-lézer-kezelést követően korábbi vizsgálatokban már alkalmazták a mintaelem számának meghatározásához. Feltételezve egy 5 pontos kiindulási VAS értékről egy

hárompontos csökkenést 5%-os szignifikancia szint mellett 80%-os statisztikai erő eléréséhez 42 beteg bevonása szükséges. Figyelembe véve egy átlagos 20%-os lemorzsolódási arányt 52 beteg bevonását tekintettük ideálisnak.

Az adatok rögzítése és tárolása egy, a vizsgálat számára kialakított és elkülönített adatbázisban történt.

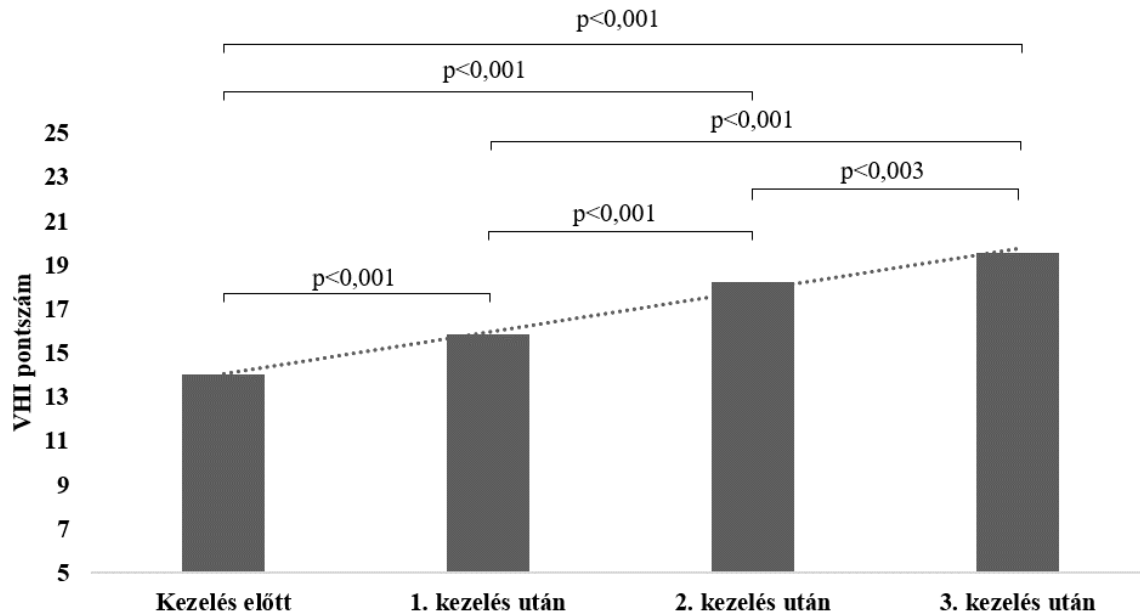
6. Eredmények

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

A vizsgálatba 51 pácienszt válogattunk be, életkoruk átlagosan $57,0 \pm 9,9$ év volt. A páciensek közül 72%-a (37 fő) volt biztosan menopausában, az előzményi szülések száma $1,9 \pm 0,9$ volt.

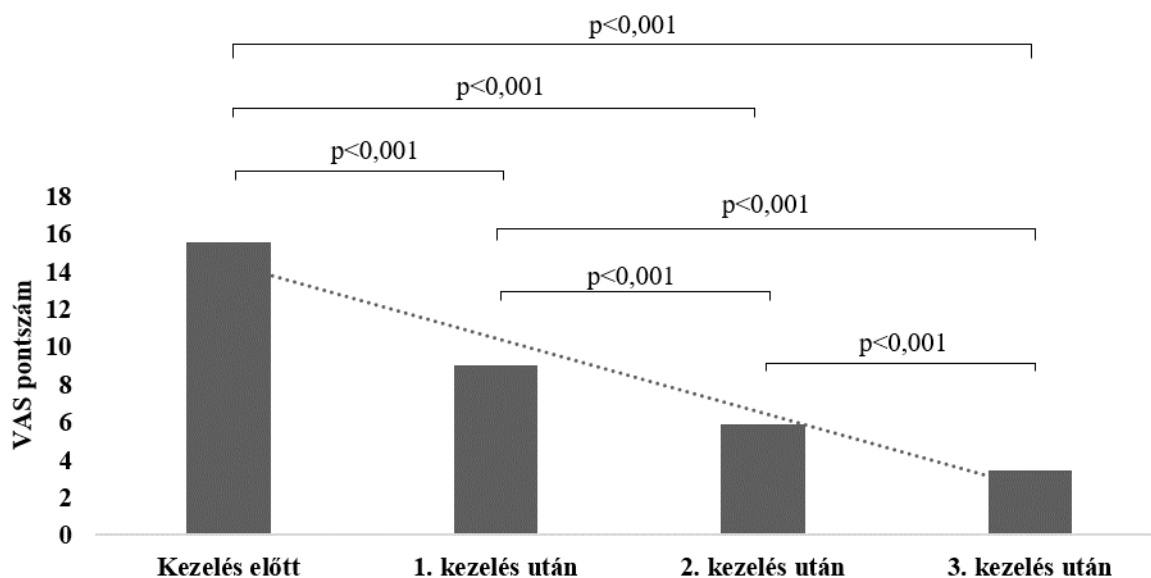
A VHI kezelés előtti átlagos pontszáma $14,0 \pm 4,9$ volt, az első kezelést követően $15,0 \pm 4,7$, a második kezelés hatására $18,2 \pm 4,6$, a harmadik kezelés után pedig $19,5 \pm 4,9$ pontszámra nőtt. A VHI pontszámának növekedése mind a kezelés előtti értékhez képest, mind az egyes egymást követő kezeléseket pontszámait összehasonlítva szignifikáns volt (8. ábra).

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



8. ábra

A Vaginal Health Index átlagos pontszáma a kezelés előtt, az első kezelés után, a második kezelés után és a harmadik kezelést követően 4-6 héttel. A magasabb pontszám jelzi a kedvezőbb értéket. Az ábrán jól láthatóan a kezelések hatására a VHI pontszáma konzekvensen emelkedik. A pontszámnövekedés mind az egyes kezeléseket összehasonlítva, mind a kezeléseket a kiindulási pontértékkal összevetve statisztikai szempontból szignifikánsnak bizonyult ($p < 0,01$).



9. ábra

A Vizuális Analóg Skála átlagos pontszáma a kezelés előtt, az első kezelés után, a második kezelés után és a harmadik kezelés után 4-6 héttel. Az alacsonyabb pontszám jelzi a kedvezőbb értéket. A pontszámok csökkenését az egyes kezeléseket követően egymással és a kiindulási „baseline” adatokkal is összehasonlítva statisztikailag szignifikáns változást kaptunk ($p < 0,01$).

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

Vizsgálatunkba negyven, jellemzően GSM tünetekkel rendelkező nőbeteget válogattunk be. A kiválasztott betegek átlagéletkora 58 ± 10 év volt. További klinikai és demográfiai adatok a 5. táblázatban láthatóak.

Változók	Átlag \pm SD
Résztvevő nők száma, N	40
Életkor (év)	58 ± 10
Terhességek száma	2 ± 1
Szülések száma	2 ± 1
Testtömeg index (kg/m ²)	26 ± 5

5. táblázat

A demográfiai és klinikai adatok megoszlása

A PFDI-20 kérdőív összesített pontértékei a kiindulási (első kezelés előtt) állapottal összehasonlítva nem mutattak szignifikáns eltérést (a pontszám átlaga \pm SD, 74 ± 47 kiindulási helyzetben vs. 57 ± 38 az első kezelést követően, $p = 0,1$). A második és a harmadik kezelést követően azonban az összesített pontszámok 46 ± 38 ($p < 0,01$) és 44 ± 39 ($p < 0,01$) voltak, melyek szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak a kiindulási állapotban kapott kérdőívponthoz viszonyítva (6. táblázat).

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

Az első kezelés után POPDI-6 kérdőív pontértékei nem mutattak szignifikáns változást a kismedencei szervek prolapsusával kapcsolatos kérdések tekintetében (a pontszám átlaga \pm SD, 21 ± 18

kiindulási helyzetben vs. 17 ± 15 az első kezelést követően, $p = 0,44$). A második és a harmadik kezelést követően viszont a kérdőív pontértékeiben szignifikáns javulás volt tapasztalható (14 ± 15 , $p = 0,03$). A harmadik kezelést követően az átlag pontérték tovább javult (3 ± 13 , $p = 0,01$) a kiindulási pontokkal összehasonlítva (6. táblázat).

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

A CRADI-8 doménben a betegek a colorectalis-anális panaszokkal kapcsolatos kérdéseket találtak. Ezen szakasz értékei nem változtak szignifikánsan a három lézerkezelés folyamán (a pontszám átlaga \pm SD, 16 ± 16 vs. 12 ± 13 az első / 11 ± 12 a második és 10 ± 14 a harmadik hüvelyi CO₂-lézer-kezelést követően) (6. táblázat).

	CO ₂ -lézer-kezelés				p érték		
	Kezelések előtt	I. kezelés után	II. kezelés után	III. kezelés után	Kiindulás vs. I.	Kiindulás vs. II.	Kiindulás vs. III.
PFDI-20 átlag ± SD	74 ± 47	57 ± 38	46 ± 38	44 ± 39	0.10	<0.01*	<0.01*
POPDI-6 átlag ± SD	21 ± 18	17 ± 15	14 ± 15	13 ± 13	0.44	0.03*	0.01*
CRADI-8 átlag ± SD	16 ± 16	12 ± 13	11 ± 12	10 ± 14	0.17	0.22	0.06
UDI-6 átlag ± SD	36 ± 25	29 ± 23	24 ± 20	22 ± 21	0.36	0.03*	0.01*

6. táblázat

A PFDI-20, POPDI-6, CRADI-8 és UDI-6 kérdőívek összesített pontértékei az első kezelést megelőzően (kiindulási állapot), valamint az első és a második kezelés után, valamint 6 héttel a harmadik hüvelyi CO₂-lézer-kezelést követően. A * statisztikai szignifikanciát jelöl (p < 0,05).

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

A hüvelyfali citológia változását 52 bevonásra került beteg esetében vizsgáltuk. A páciensek közül 34 menopausában, míg 18 premenopausában volt. A postmenopausalis páciensek életkora szignifikánsan magasabb volt a premenopausalis csoporttal összehasonlítva (átlag \pm SD, 63 ± 6 vs. 46 ± 6 év, $P < 0,01$).

	Premenopausalis csoport (n=18)	Menopausalis csoport (n=34)	P-érték
Életkor (életév, átlag \pm SD)	46 ± 6	63 ± 6	$<0,01$
Graviditás (medián, tartomány)	2 (1-6)	2 (1-7)	NSz
Szülések (medián, tartomány)	2 (0-4)	2 (0-4)	NSz
Menopausában töltött évek (év, átl. \pm SD)	-	14 ± 6	
Testtömeg Index (kg/m ² , átlag \pm SD)	$24,9 \pm 5$	$26,9 \pm 4$	NSz
Előzményi császármetszés (n, %)	2 (11)	4 (12)	NSz
Előzményi méheltávolítás (n, %)	2 (11)	5 (14)	NSz

7. táblázat

A hüvelyi CO₂-lézer-kezelést követően hüvelyfali citológiai vizsgálatba beválogatott betegek demográfiai és előzményi klinikai adatai. A menopauzában töltött évek száma a premenopausalis csoportban nem értelmezhető adat. „NSz” statisztikailag nem szignifikáns adatot jelöl.

További klinikai és demográfiai adatok a 7. táblázatban találhatóak. A postmenopausában lévő nőbetegek kiindulási VMV pontszáma szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a premenopausalis résztvevőké (átlag \pm SD, 42 ± 23 vs. 68 ± 13 , $p < 0,01$). A hüvelyszárazságra vonatkozó VAS a postmenopausális betegek esetében magasabb (rosszabb) volt a másik vizsgálati csoporttal összehasonlítva (átlag \pm SD, $5,7 \pm 4$ vs. $2,4 \pm 3$, $p < 0,01$).

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

A VMV pontszámai nem változtak szignifikánsan a lézerkezeléseket követően vizsgálva (9. táblázat). A hüvelyszárazságra vonatkozó VAS pontszámai azonban szignifikánsan csökkentek (javuló tünetek) a kezeléseket követően (10. táblázat). Mind a premenopausalis, mind a postmenopausalis vizsgálati csoport hüvelyszárazságra vonatkozó VAS értékei szignifikánsan javultak (alacsonyabb pontszámok) a kiindulási értékekhez viszonyítva (postmenopausában $5,7 \pm 4$ vs. $1,6 \pm 2,5$, $p < 0,01$, valamint premenopausában $2,4 \pm 3$ vs. $0,2 \pm 0,5$, $p < 0,01$).

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

	Kiindulási érték	I. kezelés után	II. kezelés után	III. kezelés után
Maturációs érték (átlag \pm SD)	51 ± 24	53 ± 25	50 ± 26	52 ± 26
Szuperficiális sejt % (átlag \pm SD)	20 ± 22	24 ± 25	20 ± 22	22 ± 26
Intermedier sejt % (átlag \pm SD)	63 ± 30	60 ± 31	59 ± 33	60 ± 34
Parabazális sejt % (átlag \pm SD)	17 ± 33	16 ± 32	21 ± 37	18 ± 34

8. táblázat

A hüvelyfali citológia kenetében található szuperficiális, intermedier és parabazális sejtek arányai, valamint a maturációs érték az I. lézerkezelést megelőzően és utána, a II. kezelés után, valamint 4 héttel az utolsó, III. hüvelyi CO₂-lézer-kezelést követően.

	Kiindulási érték	I. kezelés után	II. kezelés után	III. kezelés után
Hüvelyszárazság VAS pontszáma (átlag ± SD)	4.5 ± 4	3.2 ± 3*	1.9 ± 3*	1 ± 2*

9. táblázat

A hüvelyszárazságra vonatkozóan felvett Vizuális Analóg Skála pontszámai az I. lézerkezelést megelőzően és utána, a II. kezelés után, valamint 4 héttel az utolsó, III. hüvelyi CO₂-lézer-kezelést követően. A * statisztikai szignifikanciát jelöl (p < 0,05).

7. Megbeszélés

Az életkor előrehaladtával a hüvelyi atrófia okozta kellemetlen tüneteket élete során a nők több mint fele kénytelen megtapasztalni. A fejlett országokhoz hasonlóan hazánkban is folyamatosan gyorsul a társadalom elöregedése [3], ezzel összefüggésben emelkedik az ösztrogén hiányos állapot okozta kórképek prevalenciája is. A fejlett társadalmakban a nők várható élettartama és az egészséggel összefüggő életminőség iránti igénye növekszik, azonban az atrófia okozta kellemetlen tünetek jelentősen hátrányosan befolyásolhatják azt [2].

Az Észak-Amerikai Menopausa Társaság (NAMS, North American Menopause Society) ajánlása alapján a korábban elsősorban vulvovaginális atrófiaként ismert tünetegyüttes nomenklatúrája megváltozott. Javaslatuk szerint a menopausalis genitourinális szindróma (GSM, Genitourinary Syndrome of Menopause) megnevezés pontosabban írja le az ösztrogénhiány okozta genitális, alsó húgyutakat és szexuális funkciót érintő változásokat [4].

A GSM egy progresszív lefolyású betegség, mely postmenopausában akár a nők 40-54%-át is érintheti. Kezelésében – a tünetek súlyosságának függvényében – az első vonalban helyileg alkalmazott hormonmentes vagy hormon tartalmú készítmények mellett szisztémás hormonpótlás, illetve újabb terápiaként szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (SERM) alkalmazása is lehetséges [44]. Az elmúlt években, a szakirodalomban számos tanulmány jelent meg, mely a hüvelyi CO₂-lézer-kezelést a GSM terápiás modalitásaként vizsgálta.

A frakcionált lézerkezelés a bőrgyógyászat és kozmetológia területén elterjedté vált eljárás, mely hatékonyan és biztonságosan, remodelláció révén képes a szövetek „megújítására” [92]. A kezelés hatására lejátszódó folyamatok jelentős hasonlóságot mutatnak a hüvelyszövet esetében is. A szén-dioxid lézer 10600 nm hullámhosszon működik. A hőhatás révén első lépésben a kollagén denaturációja, majd zsugorodás jön létre, ezáltal növelve a szövet feszségét [93]. Ezt követően a gyors regenerációs folyamatoknak köszönhetően új ECM komponensek szintézise indul (kollagén, elasztin, multiadhezív glikoproteinek), fokozódik a hámsejtek proliferációja és a tárolt glikogén mennyisége [94]. A megfelelő paraméterekkel

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

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

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

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

kombinációt, melynek segítségével betegeink be tudnak számolni panaszaiokról, illetve azok változásáról a szén-dioxid lézerkezeléseket követően. Választásunk a validált PFDI-20 kérdőívre esett, mely kismencedei szervek prolapsusára, széklet- és vizeletürítés zavaraira fókuszáló alegységeinek köszönhetően a medencefenék diszfunkció tüneteinek széles skáláját képes lefedni. Több, a szakirodalomban fellelhető kérdőív is használható a hüvelyi CO₂-lézer-kezelés hatásainak vizsgálatára [1, 95-99]. Legjobb tudomásunk szerint munkacsoportunk vizsgálta elsőként a hüvelyi mikroablatív CO₂ lézerterápia hatásait PFDI-20 kérdőív segítségével. Eredményeink egyszerre megerősítik a hüvelyi lézerkezelés kapcsán korábban leírtakat és többletinformációval hozzájárulnak jelenlegi ismereteinkhez is. Korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan jelentős javulást találtunk a vizeleti panaszokkal összefüggésben. Két lézerkezelés után az UDI-6 kérdőív-domén pontszámai szignifikánsan javultak. A második kezelést követően szintén szignifikáns javulást tapasztaltunk a prolapsussal összefüggő válaszok (POPDI-6) esetében is. A CRADI-8 domén colorectalis eltéréseket felmérő pontszámai minden kezelést követően konzekvensen javultak, azonban ezen eredmények statisztikailag nem voltak szignifikánsak. Ezen a doménen a kezelés hüvelyi jellegét tekintve, valamint a húgyúti és vaginális panaszokra fókuszálva nem vártunk jelentős eltérést, a javulás hátterében a lézerkezelés esetleges placebo hatását feltételezzük.

A hüvelyi mikroablatív CO₂-lézer-kezeléseink során megvizsgáltuk a páciensektől vett hüvelyfali kenet citológiai képét és felmértük a hüvelyszárazság – mint vezető panasz – változását is. Ezen vizsgálatunkba pre-, illetve postmenopausában lévő pácienseket válogattunk be. Mindkét vizsgálati csoportban szignifikáns javulást találtunk a hüvelyszárazság VAS értékeinek tekintetében. Eredményeink értékelése során meglepetéssel tapasztaltuk, hogy a hüvelyi citológia képében nem találtunk szignifikáns eltérést a lézerkezelések hatására. Korábbi vizsgálatok, melyek szintén a hüvelyi citológia és a hüvelyszárazság összefüggéseit vizsgálták, mindkét tényező tekintetében találtak szignifikáns eltérést. Egy Pitsouni és munkatársai által 53 nőbeteg bevonásával végzett vizsgálatban a hüvelyi lézerkezelés hatására a VMV szignifikánsan emelkedett. Eredményeik alapján a kezelés kezdetén egyik paciensenél sem volt VMV > 49, mely alacsony ösztrogénhatást jelez. A 12 hetes utánkövetési periódus végén a páciensek 57%-ánál javult a

hüvelyi kenet citológiai képe (VMV > 49). A tanulmányba bevont azon betegek esetében, ahol a kezelést követően a VMV értéke nem haladta meg a VMV > 49 küszöbértéket, a GSM tünetek tekintetében azonban javulás volt megfigyelhető [100]. Saját és további más vizsgálatok eredményei alapján elmondható, hogy a hüvelyi CO₂-lézer-kezelés javítja a hüvelyszárazságot a hüvelyi citológia képének javulásával, vagy anélkül. Vizsgálatunk különbözik a korábbiaktól. Az általunk bevont páciensek kiindulási VMV értéke magasabb volt az atrófiára jellemző értéktől (VMV <49), annak ellenére, hogy pácienseink átlagosan 14 éve menopausában voltak. Ezen eredmények alapján feltételezzük, hogy azon betegek, akik VMV értéke igen alacsony máshogyan reagálnak a hüvelyi lézerkezelésre, mint akik VMV értéke a határérték közelében, vagy afelett van. Feltételezzük továbbá, hogy ezen eredmények tükrében a lézerkezelés következtében javuló hüvelyszárazság nem kizárólag az epithelium megújulásának, ezáltal a citológia változásának a következménye, hanem egyéb tényezők is szerepet játszhatnak az atrófia tüneteinek javulásában.

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

A hüvelyi lézerkezelés alkalmazása különböző nőgyógyászati panaszokra a mindennapi klinikai gyakorlatban megosztó. A jelen értekezésben is idézett számos szakirodalmi közlemény ellenére sem állnak rendelkezésre hosszú távú, randomizált, placebo- és/vagy gyógyszer, illetve 'sham' kontrollált tanulmányok (RCT) a témában. Az International Urogynecology Journal főszerkesztője 2017-ben levelében hívta fel a figyelmet a nagy esetszámú RCT-k szükségességére; ezzel összhangban a biztonság és hatékonyság tekintetében a megfelelő bizonyítékok hiányára utal az FDA 2018-ban kiadott figyelmeztetése is.

A változó korrall járó hüvelyi atrófia okozta kellemetlen tünetek jelentős mértékben ronthatják a peri- és postmenopausában lévő nőbetegek életminőségét egyaránt. A különböző urogynecológiai indikációval

végzett hüvelyi lézerkezelések az elmúlt évek során igen elterjedtté váltak, azonban a terápia biztonságának és hatékonyságának értékeléséhez nagy mennyiségű tudományos bizonyíték szükséges. Jelen munkánk e bizonyítékok bővítését célozta meg.

8. Az értekezés új tudományos eredményei

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

9. Összefoglalás

A menopausalis genitourinális szindróma egy progresszív állapot, mely magában foglalja a vulvovaginális régió és az alsó húgyutak (húgyhólyag és urethra) ösztrogénhiány okozta változásait. Prevalenciája a postmenopausalis korcsoportban akár az 50%-ot is meghaladhatja. Patofiziológiájából fakadóan az atrófia tüneteinek túlmenően más medencefenék diszfunkciót okozó eltérések etológiájában is szerepet játszhat. Kezelésében a hagyományosan a hormon tartalmú és nem-hormon tartalmú készítmények mellett az elmúlt években jelentős figyelmet kapott a hüvelyi lézerkezelés, köztük a mikroablatív CO₂ lézer alkalmazása annak ellenére, hogy ez az eljárás a GSM közvetlen indikációs körében még nem szerepel. Kutatásaink során a CO₂-lézer-kezelések hatásainak vizsgálatát, új aspektusok megközelítését tűztük ki célul.

Megállapítottuk, hogy a kezelések határa mind a vizsgáló által felvett hüvelyi objektív paraméterek, mind a páciensek által beszámolt panaszok jelentősen javulhatnak. A vizsgálatunk során kiválasztottuk azt a specifikus kérdőív-kombinációt, melynek segítségével az atrófia tüneteinek túlmenően a medencefenék diszfunkció tüneteit is értékelni tudtuk. Eredményeink alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy az általunk alkalmazott kérdőív alapján legalább két alkalommal végzett kezelés jelentősen javítani képes a kismedencei szervek prolapsusával, valamint az alsó húgyutakkal és a vizelettartással összefüggő szubjektív tüneteket. Kutatásunk részeként elemeztük továbbá a hüvelyi citológia képének változása és a hüvelyszárazság, mint szubjektív panasz összefüggéseit a hüvelyi CO₂-lézer-kezelések hatására.

A vizsgálatunkban a citológia képe nem mutatott jelentős eltérést, a hüvelyszárazság azonban szignifikánsan javult. Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a hüvelyi CO₂-lézer-kezelések következtében a hüvelyszárazság javulni képes a hüvelyi citológia képének javulásával párhuzamosan, vagy annak hiányában is. Ennek alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a lézerkezelések hatására tapasztalt hüvelyszárazság javulás nem kizárólag a hüvelyhám javulásával hozható összefüggésbe, hanem a folyamat hátterében egyéb szöveti tényezők is állhatnak.

A hüvelyi mikroablatív CO₂-lézer-kezelések elterjedése megköveteli a szakirodalmi bizonyítékokon alapuló javallatok megválasztását, melynek érdekében e kutatási területen további kiegészítő vizsgálatok elengedhetetlenek.

10. Summary

Genitourinary syndrome of menopause (GSM) includes the hypoestrogenic changes of the vulvovaginal and bladder-urethral areas that occur in menopausal women. The syndrome and its bothersome symptoms affects more than 50% of postmenopausal women, and negatively influences their quality of life. Based on its pathophysiology this condition results not only in vulvovaginal atrophy but it affects the integrity of the pelvic floor as well. Besides non-hormonal and hormonal therapeutic options, most recently vaginal laser treatment was introduced as novel therapeutic option for women with GSM, even though the FDA has not yet approved this method in the treatment of GSM.

In our research, different aspects of the effect of vaginal microablative CO₂ laser treatment were investigated. It was found that signs and symptoms of GSM, as objectively evaluated by health care providers and subjectively reported by patients, improve after treatment.

We aimed to find the best possible combination of questionnaires available to evaluate the results of intravaginal CO₂ laser on pelvic floor dysfunctions. Our results demonstrate that this form of therapy, after at least two sessions, improves urinary tract- and pelvic prolapse-related symptoms in postmenopausal women with GSM, as measured by their responses on the selected questionnaire.

The connection between vaginal cytology and vaginal dryness after CO₂ laser treatment was also examined. Vaginal dryness improved significantly despite no significant changes in vaginal cytology. These results imply that vaginal CO₂ laser treatment improves vaginal dryness whether it alters vaginal cytology or not. These findings indicate that improvement in vaginal dryness might not be solely the result of changes in vaginal cytology and a healthier vaginal epithelium but other factors might contribute to the improvement of GSM symptoms as well.

11. Irodalomjegyzék

11.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Gonzalez Isaza P, Jaguszewska K, Cardona JL, Lukaszuk M (2018) 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* 29:211-215. doi: 10.1007/s00192-017-3352-1 [doi].
2. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT (2010) Vulvovaginal Atrophy. *Mayo Clinic Proceedings* 85:87-94. doi: <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0413>.
3. KSH (2018) Népmozgalom 2017. Statisztikai tükör:1-11.
4. Portman DJ, Gass ML, Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel (2014) 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* 21:1063-1068. doi: 10.1097/GME.0000000000000329 [doi].
5. Palma F, Volpe A, Villa P, Cagnacci A, Writing group of AGATA study (2016) Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas* 83:40-44. doi: S0378-5122(15)30051-7 [pii].
6. Palacios S (2009) Managing urogenital atrophy. *Maturitas* 63:315-318. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.04.009 [doi].
7. Levine KB, Williams RE, Hartmann KE (2008) Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause* 15:661-666. doi: 10.1097/gme.0b013e31815a5168 [doi].
8. Utian WH (1989) Biosynthesis and physiologic effects of estrogen and pathophysiologic effects of estrogen deficiency: a review. *Am J Obstet Gynecol* 161:1828-1831. doi: S0002-9378(89)80002-X [pii].
9. Goldstein I (2010) Recognizing and treating urogenital atrophy in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 19:425-432. doi: 10.1089/jwh.2009.1384 [doi].
10. Chen GD, Oliver RH, Leung BS, Lin LY, Yeh J (1999) Estrogen receptor alpha and beta expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril* 71:1099-1102. doi: S0015-0282(99)00113-2 [pii].
11. De Landsheere L, Munaut C, Nusgens B, Maillard C, Rubod C, Nisolle M, Cosson M, Foidart JM (2013) Histology of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse: a literature review. *Int Urogynecol J* 24:2011-2020. doi: 10.1007/s00192-013-2111-1 [doi].
12. Kurman RJ (ed) (2002) *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract.* , Springer.

13. Haimovich S, López-Yarto M, Urresta Ávila J, Saavedra Tascón A, Hernández JL, Carreras Collado R (2015) Office Hysteroscopic Laser Enucleation of Submucous Myomas without Mass Extraction: A Case Series Study. *Biomed Res Int* 2015:905204. doi: 10.1155/2015/905204 [doi].
14. Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, Alexiades M, Alinsod R, Bader A, Calligaro A, Elias JA, Gambaciani M, Gaviria JE et al (2017) Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: Consensus and controversies. *Lasers Surg Med* 49:137-159. doi: 10.1002/lsm.22637 [doi].
15. Buchanan DL, Kurita T, Taylor JA, Lubahn DB, Cunha GR, Cooke PS (1998) Role of stromal and epithelial estrogen receptors in vaginal epithelial proliferation, stratification, and cornification. *Endocrinology* 139:4345-4352. doi: 10.1210/endo.139.10.6241 [doi].
16. Berman JR, McCarthy MM, Kyprianou N (1998) Effect of estrogen withdrawal on nitric oxide synthase expression and apoptosis in the rat vagina. *Urology* 51:650-656. doi: S0090-4295(97)00683-3 [pii].
17. Bochicchio B, Pepe A, Tamburro AM (2008) Investigating by CD the molecular mechanism of elasticity of elastomeric proteins. *Chirality* 20:985-994. doi: 10.1002/chir.20541 [doi].
18. Ottesen B, Fahrenkrug J (1995) Vasoactive intestinal polypeptide and other preprovasoactive intestinal polypeptide-derived peptides in the female and male genital tract: localization, biosynthesis, and functional and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 172:1615-1631. doi: 0002-9378(95)90506-5 [pii].
19. Nappi RE, Palacios S (2014) Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric* 17:3-9. doi: 10.3109/13697137.2013.871696 [doi].
20. Bradshaw HB, Berkley KJ (2002) Estrogen replacement reverses ovariectomy-induced vaginal hyperalgesia in the rat. *Maturitas* 41:157-165. doi: S0378512201002614 [pii].
21. North American Menopause Society (2007) The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 14:355-69; quiz 370-1. doi: 10.1097/gme.0b013e31805170eb [doi].
22. Willhite LA, O'Connell MB (2001) Urogenital atrophy: prevention and treatment. *Pharmacotherapy* 21:464-480. doi: 10.1592/phco.21.5.464.34486 [doi].
23. Robinson D, Cardozo LD (2003) The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology* 62:45-51. doi: S0090429503006769 [pii].
24. Luthje P, Hirschberg AL, Brauner A (2014) Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract. *Maturitas* 77:32-36. doi: S0378-5122(13)00329-0 [pii].
25. Moral E, Delgado JL, Carmona F, Caballero B, Guillán C, González PM, Suárez-Almarza J, Velasco-Ortega S, Nieto C, as the writing group of the GENISSE study (2018) Genitourinary syndrome of menopause. Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. The GENISSE study. *Climacteric* 21:167-173. doi: 10.1080/13697137.2017.1421921 [doi].
26. Kim HK, Kang SY, Chung YJ, Kim JH, Kim MR (2015) The Recent Review of the Genitourinary Syndrome of Menopause. *J Menopausal Med* 21:65-71. doi: 10.6118/jmm.2015.21.2.65 [doi].

27. Beard MK (1992) Atrophic vaginitis. Can it be prevented as well as treated? *Postgrad Med* 91:257-260. doi: 10.1080/00325481.1992.11701327 [doi].
28. van der Laak JA, Schijf CP, Kerstens HM, Heijnen-Wijnen TH, de Wilde PC, Hanselaar GJ (1999) Development and validation of a computerized cytomorphometric method to assess the maturation of vaginal epithelial cells. *Cytometry* 35:196-202. doi: 10.1002/(SICI)1097-0320(19990301)35:33.0.CO;2-V [pii].
29. Capewell AE, McIntyre MA, Elton RA (1992) Post-menopausal atrophy in elderly women: is a vaginal smear necessary for diagnosis? *Age Ageing* 21:117-120. doi: 10.1093/ageing/21.2.117 [doi].
30. Meisels A (1967) The maturation value. *Acta Cytol* 11:249.
31. Weber MA, Limpens J, Roovers JP (2015) Assessment of vaginal atrophy: a review. *Int Urogynecol J* 26:15-28. doi: 10.1007/s00192-014-2464-0 [doi].
32. McEndree B (1999) Clinical application of the vaginal maturation index. *Nurse Pract* 24:48, 51-2, 55-6.
33. Wied G BM (ed) (1975) Evaluation of endocrinologic condition by exfoliative cytology. In: Gold JJ (ed) *Textbook of gynaecologic endocrinology*. Harper and Row, New York.
34. Stika CS (2010) Atrophic vaginitis. *Dermatol Ther* 23:514-522. doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01354.x [doi].
35. Nilsson K, Risberg B, Heimer G (1995) The vaginal epithelium in the postmenopause--cytology, histology and pH as methods of assessment. *Maturitas* 21:51-56. doi: 0378512294008633 [pii].
36. Parish SJ, Nappi RE, Krychman ML, Kellogg-Spadt S, Simon JA, Goldstein JA, Kingsberg SA (2013) Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy. *Int J Womens Health* 5:437-447. doi: 10.2147/IJWH.S44579 [doi].
37. Huang AJ, Gregorich SE, Kuppermann M, Nakagawa S, Van Den Eeden SK, Brown JS, Richter HE, Walter LC, Thom D, Stewart AL (2015) Day-to-Day Impact of Vaginal Aging questionnaire: a multidimensional measure of the impact of vaginal symptoms on functioning and well-being in postmenopausal women. *Menopause* 22:144-154. doi: 10.1097/GME.0000000000000281 [doi].
38. Lester J, Bernhard L, Ryan-Wenger N (2012) A self-report instrument that describes urogenital atrophy symptoms in breast cancer survivors. *West J Nurs Res* 34:72-96. doi: 10.1177/0193945910391483 [doi].
39. Zuchelo LTS, Bezerra IMP, Da Silva ATM, Gomes JM, Soares Júnior JM, Chada Baracat E, de Abreu LC, Sorpreso ICE (2018) Questionnaires to evaluate pelvic floor dysfunction in the postpartum period: a systematic review. *Int J Womens Health* 10:409-424. doi: 10.2147/IJWH.S164266 [doi].
40. Greendale GA, Zibecchi L, Petersen L, Ouslander JG, Kahn B, Ganz PA (1999) Development and validation of a physical examination scale to assess vaginal atrophy and inflammation. *Climacteric* 2:197-204. doi: 10.3109/13697139909038062 [doi].

41. Bachmann G (1995) Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas* 22 Suppl:S1-S5. doi: 0378512295009566 [pii].
42. Bachmann GA, Notelovitz M, Kelly SJ, Thompson C, Owens A. (1992) Long-term non-hormonal treatment of vaginal dryness. *Clin Pr. Sex.* 8:3-8.
43. North American Menopause Society (2013) Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 20:888-902; quiz 903-4. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a122c2 [doi].
44. Gandhi J, Chen A, Dagur G, Suh Y, Smith N, Cali B, Khan SA (2016) Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol* 215:704-711. doi: S0002-9378(16)30518-X [pii].
45. Lee YK, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB (2011) Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 117:922-927. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182118790 [doi].
46. Takacs P, Kozma B, Erdodi B, Jakab A, Larson K, Poka R (2019) Zinc-containing Vaginal Moisturizer Gel Improves Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms: A Pilot Study. *J Menopausal Med* 25:63-68. doi: 10.6118/jmm.2019.25.1.63 [doi].
47. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L (1998) Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 92:722-727. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00175-6 [doi].
48. Brockie J (2013) Managing menopausal symptoms: hot flushes and night sweats. *Nurs Stand* 28:48-53. doi: 10.7748/ns2013.11.28.12.48.e8067 [doi].
49. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, Liu J, McNeeley SG, Lopez AM, Women's Health Initiative Investigators (2003) Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 290:1739-1748. doi: 290/13/1739 [pii].
50. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Lehert P, Burger HG (2004) The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. *Climacteric* 7:375-389. doi: 10.1080/13697130400012163 [doi].
51. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel (2017) The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 24:728-753. doi: 10.1097/GME.0000000000000921 [doi].
52. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, Mamik MM, Ward RM, Meriwether KV, Olivera CK, Abed H, Balk EM, Murphy M et al (2014) Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol* 124:1147-1156. doi: 10.1097/AOG.0000000000000526 [doi].
53. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H (2016) Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD001500. doi: 10.1002/14651858.CD001500.pub3 [doi].

54. Paton DM (2014) Ospemifene for the treatment of dyspareunia in postmenopausal women. *Drugs Today (Barc)* 50:357-364. doi: 10.1358/dot.2014.50.5.2134451 [doi].
55. Constantine GD, Goldstein SR, Archer DF (2015) Endometrial safety of ospemifene: results of the phase 2/3 clinical development program. *Menopause* 22:36-43. doi: 10.1097/GME.0000000000000275 [doi].
56. Gennari L (2009) Lasofoxifene, a new selective estrogen receptor modulator for the treatment of osteoporosis and vaginal atrophy. *Expert Opin Pharmacother* 10:2209-2220. doi: 10.1517/14656560903127241 [doi].
57. McClung MR, Siris E, Cummings S, Bolognese M, Ettinger M, Moffett A, Emkey R, Day W, Somayaji V, Lee A (2006) Prevention of bone loss in postmenopausal women treated with lasofoxifene compared with raloxifene. *Menopause* 13:377-386. doi: 10.1097/01.gme.0000188736.69617.4f [doi].
58. Kagan R (2012) The tissue selective estrogen complex: a novel approach to the treatment of menopausal symptoms. *J Womens Health (Larchmt)* 21:975-981. doi: 10.1089/jwh.2011.3448 [doi].
59. Komm BS, Mirkin S, Jenkins SN (2014) Development of conjugated estrogens/bazedoxifene, the first tissue selective estrogen complex (TSEC) for management of menopausal hot flashes and postmenopausal bone loss. *Steroids* 90:71-81. doi: S0039-128X(14)00143-3 [pii].
60. Al-Saqi SH, Uvnäs-Moberg K, Jonasson AF (2015) Intravaginally applied oxytocin improves postmenopausal vaginal atrophy. *Post Reprod Health* 21:88-97. doi: 10.1177/2053369115577328 [doi].
61. Mendoza N, Abad P, Baro F, Cancelo MJ, Llaneza P, Manubens M, Quereda F, Sanchez-Borrego R (2013) Spanish Menopause Society position statement: use of tibolone in postmenopausal women. *Menopause* 20:754-760. doi: 10.1097/GME.0b013e31827b18c5 [doi].
62. Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L, Portman D, Montesino M, Côté I, Parent J et al (2018) Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 25:1339-1353. doi: 10.1097/GME.0000000000001238 [doi].
63. Einstein A. (1917) Zur Quantentheorie der Strahlung. *Phys Zeitschrift* 18:121-8.
64. Mainman T,H. (1960) Stimulated Optical Radiation in Ruby. 187:493-4.
65. Koester,C., Campbell,C.J. (2003) The first clinical application of the laser. *Lasers in Ophtalmology*:115-117.
66. Patel C (1964) Continuous-Wave Laser Action on Vibrational-Rotational Transitions of CO2. *Physical Review - PHYS REV X* 136:1187-1193.
67. Mester E, Szende B, Gärtner P (1968) The effect of laser beams on the growth of hair in mice. *Radiobiol Radiother (Berl)* 9:621-626.
68. Riggs K, Keller M, Humphreys TR (2007) Ablative laser resurfacing: high-energy pulsed carbon dioxide and erbium:yttrium-aluminum-garnet. *Clin Dermatol* 25:462-473. doi: S0738-081X(07)00133-2 [pii].

69. Svelto O (ed) (1998) Principles of Lasers. , Springer.
70. Fuller TA (1980) The physics of surgical lasers. *Lasers Surg Med* 1:5-14. doi: 10.1002/lsm.1900010104 [doi].
71. Carroll L, Humphreys TR (2006) LASER-tissue interactions. *Clin Dermatol* 24:2-7. doi: S0738-081X(05)00151-3 [pii].
72. Anderson RR, Parrish JA (1983) Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 220:524-527. doi: 10.1126/science.6836297 [doi].
73. Welch A,J., Motamedi, Massoud, Rastegar, Sohi, LeCarpentier G,L., Jansen, Duco (1991) Laser Thermal Ablation. *Photochemistry and Photobiology* 53:815-823. doi: 10.1111/j.1751-1097.1991.tb09896.x [doi].
74. Salvatore S, Leone Roberti Maggiore U, Athanasiou S, Origoni M, Candiani M, Calligaro A, Zerbinati N (2015) Histological study on the effects of microablative fractional CO2 laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. *Menopause* 22:845-849. doi: 10.1097/GME.0000000000000401 [doi].
75. Athanasiou S, Pitsouni E, Antonopoulou S, Zacharakis D, Salvatore S, Falagas ME, Grigoriadis T (2016) The effect of microablative fractional CO2 laser on vaginal flora of postmenopausal women. - *Climacteric*.2016 Oct;19(5):512-8.doi: 10.1080/13697137.2016.1212006.Epub 2016 Aug 24. 19.
76. Fitzpatrick RE, Goldman MP, Ruiz-Esparza J (1994) Clinical advantage of the CO2 laser superpulsed mode. Treatment of verruca vulgaris, seborrheic keratoses, lentigines, and actinic cheilitis. *J Dermatol Surg Oncol* 20:449-456. doi: 10.1111/j.1524-4725.1994.tb03215.x [doi].
77. Wang JI, Roenigk HH,Jr (1999) Treatment of multiple facial syringomas with the carbon dioxide (CO2) laser. *Dermatol Surg* 25:136-139. doi: 10.1046/j.1524-4725.1999.08111.x [doi].
78. Raulin C, Schoenermark MP, Werner S, Greve B (1999) Xanthelasma palpebrarum: treatment with the ultrapulsed CO2 laser. *Lasers Surg Med* 24:122-127. doi: 10.1002/(SICI)1096-9101(1999)24:23.0.CO;2-6 [pii].
79. Torezan LA, Osorio N, Neto CF (2000) Development of multiple warts after skin resurfacing with CO2 laser. *Dermatol Surg* 26:70-72. doi: dsu99169 [pii].
80. Tierney EP, Kouba DJ, Hanke CW (2009) Review of fractional photothermolysis: treatment indications and efficacy. *Dermatol Surg* 35:1445-1461. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01258.x [doi].
81. Prignano F, Campolmi P, Bonan P, Ricceri F, Cannarozzo G, Troiano M, Lotti T (2009) Fractional CO2 laser: a novel therapeutic device upon photobiomodulation of tissue remodeling and cytokine pathway of tissue repair. *Dermatol Ther* 22 Suppl 1:S8-15. doi: 10.1111/j.1529-8019.2009.01265.x [doi].
82. Orringer JS, Kang S, Johnson TM, Karimipour DJ, Hamilton T, Hammerberg C, Voorhees JJ, Fisher GJ (2004) Connective tissue remodeling induced by carbon dioxide laser resurfacing of photodamaged human skin. *Arch Dermatol* 140:1326-1332. doi: 140/11/1326 [pii].

83. Dafforn TR, Della M, Miller AD (2001) The molecular interactions of heat shock protein 47 (Hsp47) and their implications for collagen biosynthesis. *J Biol Chem* 276:49310-49319. doi: M108896200 [pii].
84. Hantash BM, Bedi VP, Kapadia B, Rahman Z, Jiang K, Tanner H, Chan KF, Zachary CB (2007) In vivo histological evaluation of a novel ablative fractional resurfacing device. *Lasers Surg Med* 39:96-107. doi: 10.1002/lsm.20468 [doi].
85. Zerbinati N, Serati M, Origoni M, Candiani M, Iannitti T, Salvatore S, Marotta F, Calligaro A (2015) Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci* 30:429-436. doi: 10.1007/s10103-014-1677-2 [doi].
86. Persu C, Chapple CR, Cauni V, Gutue S, Geavlete P (2011) Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP-Q) - a new era in pelvic prolapse staging. *J Med Life* 4:75-81.
87. Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas M, Tsiveleka A, Salvatore S, Athanasiou S (2017) Microablative fractional CO2 laser for the genitourinary syndrome of menopause: power of 30 or 40 W? *Lasers Med Sci* 32:1865-1872. doi: 10.1007/s10103-017-2293-8 [doi].
88. Perino A, Calligaro A, Forlani F, Tiberio C, Cucinella G, Svelato A, Saitta S, Calagna G (2015) Vulvo-vaginal atrophy: a new treatment modality using thermo-ablative fractional CO2 laser. *Maturitas* 80:296-301. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.12.006 [doi].
89. Barber MD, Walters MD, Bump RC (2005) Short forms of two condition-specific quality-of-life questionnaires for women with pelvic floor disorders (PFDI-20 and PFIQ-7). *Am J Obstet Gynecol* 193:103-113. doi: S0002937804021088 [pii].
90. Barber MD, Chen Z, Lukacz E, Markland A, Wai C, Brubaker L, Nygaard I, Weidner A, Janz NK, Spino C (2011) Further validation of the short form versions of the Pelvic Floor Distress Inventory (PFDI) and Pelvic Floor Impact Questionnaire (PFIQ). *Neurourol Urodyn* 30:541-546. doi: 10.1002/nau.20934 [doi].
91. Utomo E, Blok BF, Steensma AB, Korfage IJ (2014) Validation of the Pelvic Floor Distress Inventory (PFDI-20) and Pelvic Floor Impact Questionnaire (PFIQ-7) in a Dutch population. *Int Urogynecol J* 25:531-544. doi: 10.1007/s00192-013-2263-z [doi].
92. Tokuya Omi, Kayoko Numano (2014) The Role of the CO2 Laser and Fractional CO2 Laser in Dermatology. *Laser Therapy* 23:49-60.
93. Gardner ES, Reinisch L, Stricklin GP, Ellis DL (1996) In vitro changes in non-facial human skin following CO2 laser resurfacing: a comparison study. *Lasers Surg Med* 19:379-387. doi: 10.1002/(SICI)1096-9101(1996)19:43.0.CO;2-P [pii].
94. Ross EV, Grossman MC, Duke D, Grevelink JM (1997) Long-term results after CO2 laser skin resurfacing: a comparison of scanned and pulsed systems. *J Am Acad Dermatol* 37:709-718. doi: S0190-9622(97)70106-3 [pii].
95. Salvatore S, Nappi RE, Parma M, Chionna R, Lagona F, Zerbinati N, Ferrero S, Origoni M, Candiani M, Leone Roberti Maggiore U (2015) Sexual function after fractional microablative CO(2) laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric* 18:219-225. doi: 10.3109/13697137.2014.975197 [doi].

96. Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, Calligaro A, Ferrero S, Origoni M, Candiani M, Leone Roberti Maggiore U (2014) A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric* 17:363-369. doi: 10.3109/13697137.2014.899347 [doi].
97. Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas ME, Salvatore S, Athanasiou S (2017) Laser therapy for the genitourinary syndrome of menopause. A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 103:78-88. doi: S0378-5122(17)30080-4 [pii].
98. Behnia-Willison F, Sarraf S, Miller J, Mohamadi B, Care AS, Lam A, Willison N, Behnia L, Salvatore S (2017) Safety and long-term efficacy of fractional CO2 laser treatment in women suffering from genitourinary syndrome of menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 213:39-44. doi: S0301-2115(17)30148-3 [pii].
99. Gambacciani M, Levancini M (2015) Short-term effect of vaginal erbium laser on the genitourinary syndrome of menopause. *Minerva Ginecol* 67:97-102. doi: R09Y2015N02A0097 [pii].
100. Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas M, Tsiveleka A, Salvatore S, Athanasiou S (2017) Microablative fractional CO2 laser for the genitourinary syndrome of menopause: power of 30 or 40 W? *Lasers Med Sci* 32:1865-1872. doi: 10.1007/s10103-017-2293-8 [doi].

11.2. Az értekezés alapjául szolgáló és egyéb közlemények hitelesített listája



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

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

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

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

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

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





További közlemények

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





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

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 16,883

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

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

Debrecen, 2020.07.07.



12. Tárgyszavak

szén-dioxid lézer

hüvely

medencefenék diszfunkció

hüvelyi citológia

hüvelyi lézerkezelés

menopausális genitourinális szindróma

hüvelyi egészség index

vizuális analóg skála

CO₂ laser

vagina

pelvic floor dysfunctions

vaginal cytology

vaginal laser treatment

genitourinary syndrome of menopause

vaginal health index

visual analog scale

13. Köszönetnyilvánítás

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

Köszönöm a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet korábbi igazgatójának Dr. Póka Róbert Professor Úrnak, hogy rezidensi állást biztosított számomra Klinikánkon és támogatta kutatómunkánk indulását.

Köszönettel tartozom a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet igazgatójának Dr. Lampé Rudolf Tanár Úrnak, hogy támogatásával lehetőségem volt a megkezdett tudományos munkát folytatni és a klinikai tevékenység mellett az urogynekológia terén is lehetőséget biztosít szakmai fejlődésemhez.

Köszönöm Dr. Kozma Bence adjunktus Úrnak az elmúlt évek közös munkáját és a jelenleg is mindennapos emberi, szakmai és tudományos támogatást.

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

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

14. Fűggelék