

Doktori (PhD) értekezés tézisei

A menopauzális genitourinális szindróma hüvelyfalra gyakorolt hatásának vizsgálata és kezelésének lehetőségei

Dr. Pákozdy Krisztina Lili

Témavezető: Dr. Kozma Bence



DEBRECENI EGYETEM

Táplálkozás- és Élelmiszertudományi Doktori Iskola

Debrecen, 2022

A menopauzális genitourinális szindróma hüvelyfalra gyakorolt hatásának vizsgálata és kezelésének lehetőségei

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
az egészségtudományok tudományágban

Írta: Dr. Pákozdy Krisztina Lili okleveles általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Táplálkozás- és Élelmiszertudományi doktori iskolája
(Táplálkozástudományok programja) keretében

Témavezető: Dr. Kozma Bence

Az értekezés bírálói:

Dr. Szűcs Miklós, PhD
Dr. Romics Miklós, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Vecsernyés Miklós, PhD
tagok: Dr. Szatmári Szilárd, PhD
Dr. Molnár Zsuzsanna, PhD
Dr. Szűcs Miklós, PhD
Dr. Romics Miklós, PhD

Az értekezés védésének (hibrid formában) időpontja: 2022. július 15. 11:00.

A nyilvánosságot online módon biztosítjuk. Amennyiben a vitán részt kíván venni, úgy jelezze a krisztinapakozdy@med.unideb.hu e-mail címre a vitát megelőző munkanap (2022. július 14.) 12.00. óráig. A határidő lejártát követően technikai okok miatt már nincs lehetőség a védéshez kapcsolódni.

1. A DOKTORI ÉRTEKEZÉS ELŐZMÉNYEI ÉS CÉLKITŰZÉSEI

A nyugat-európai országokhoz hasonlóan Magyarország népességének öregedési folyamata is egyre inkább felgyorsult. Ha a KSH 2021-ben közzétett, népesség számának adatait összehasonlítjuk a 2050-ben várható számokkal, jól látható, hogy a korfa fogyó és öregedő társadalom alakját mutatja. A várható élettartam kitolódásával párhuzamosan megnőtt a nők jobb életminőség iránti igénye. Ezt a szükségletet az orvostudománynak is követnie kell, hiszen olyan betegségek kezelése válik alapvetővé, ami eddig nem kapott különösebb figyelmet. A menopauza időszakában kialakuló vulvovaginális atrófia, mai megnevezésén menopauzális genitourinális szindróma prevalenciája az életkor kitolódásával egyre növekszik. A betegség az alsó genitális traktus mellett a húgyútakat is érintheti, így még kifejezettebb az életminőségre bíró negatív hatása. Ennek következtében az érintett nők közül egyre többen fordulnak segítségért. Bár a kórkép diverzitása miatt a diagnózis felállítása még nehézségekbe ütközhet, számos új módszer és kezelési lehetőség jelenthet kiutat a pácienseknek.

Kutatásunk tervezése során a menopauzális genitourinális szindróma (GSM) hüvelyfalra gyakorolt hatásának és egyes lehetséges kezeléseinek vizsgálatát tűztük ki célul.

Vizsgálatunk célja a hüvelyfali ultrahang elasztográfia, mint a GSM új diagnosztikus eszközének vizsgálata. Hipotézisünk szerint az általunk bevezetett Elasztográfiás Index (EI) korrelációt mutat a gold-standardnak számító Meisels-féle maturációs index-szel a GSM kimutatásában. További célkitűzésünk volt annak igazolása, hogy az Elasztográfiás Index (EI) független a menopauzális státusztól, az előzményben szereplő hüvelyi szülések számától és értéke alacsonyabb hüvelyi atrófiában UHE-val mérve. Összefoglalva célunk volt megvizsgálni az EI és a GSM/VVA megjelenése közötti lehetséges kapcsolatot. A GSM/VVA kezelési modalitásai intenzíven kutatott része a menopauzális medicinának, azonban mind a gyógyszeres, mind a nem-gyógyszeres kezelési lehetőségek területén mindezidáig számos

kérdés maradt nyitva. Bár az FDA által engedélyezett frakcionált CO₂-lézer-kezelés növekvő népszerűségnek örvend és konszenzus látszik abban kialakulni, hogy szöveti remodelációs hatással bír, ennek pontos hatásmechanizmusa nem ismert. Mivel az ismert, hogy a cink nélkülözhetetlen a hüvely szöveti remodelációjához, célunk volt a cervicovaginális lavage cink és a réz szintjének vizsgálata frakcionált CO₂-lézer-kezelést követően.

2. BETEGANYAG ÉS MÓDSZEREK

2.1. A hüvelyfal ultrahang elasztográfiás vizsgálata

2.1.1. Vizsgálati csoport

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

7239-3/2017/EUIG). Minden nő írásos beleegyező nyilatkozatot írt alá a vizsgálat megkezdése előtt.

2.1.2. Hüvelyfali ultrahang elasztográfia

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

2.1.3. Képfeldolgozás

A képfeldolgozást prospektív módon, olyan vizsgáló végezte, aki számára ismeretlen volt a résztvevők klinikai és demográfiai jellemzői. Tekintettel arra, hogy az irodalomban még nem született általánosan elfogadott kritériumrendszer a hüvelyi elasztográfia ultrahanggal történő számszerűsített mérésére, munkacsoportunk egy új módszertant dolgozott ki. Az elasztográfias paraméterek számszerűsítésére a FemUhTool 1.0 nevű félautomata képelemző szoftvert használtunk, amit kifejezetten az elasztográfias képek elemzésére fejlesztettek ki. A módszer lényege az elasztogram színeinek pixel szintű értékelése és ahhoz rendelt számszerűsített érték meghatározása. A program meghatározza a vizsgálandó régió (ROI – region of interest) úgynevezett Color Scale Indexét (CSI). A CSI értéktartománya mínusz 255-től plusz 255-ig terjedhet. Ha a ROI csak kék színű pixeleket tartalmaz, akkor a CSI értéke mínusz 255, ha a pixelekből csak piros színűt észlel a program, akkor ez az érték plusz 255. Az érték akkor nulla, ha csak zöld színű pixelek találhatók meg az adott ROI-ban. Egy ROI átmérőjét 21 pixelben határoztuk meg. A hüvelyi transzducer által vizsgált mellső és hátsó hüvelyfal szakaszt 9 ROI meghatározásával tudjuk lefedni. A munkacsoportunk által bevezetett Elasztográfias Index (EI) a 9 ROI-ban mért CSI-k átlaga és megadja a hüvelyfal általános rugalmasságának értékét.

2.1.4. Hüvelyfali citológia

A hüvelykenethez szükséges mintát a hüvelyfal középső harmadáról, annak oldalfaláról, kaparó mozdulattal nyertük egy spatula segítségével. A mintákat vevő klinikai munkacsoporttól független citopatológus végezte a kenetek elemzését a demográfiai és a klinikai adatok ismerete nélkül. Mintánként 200 sejtet vizsgáltak. Meghatározták, hogy a 200 sejt közül mennyi parabazális, intermedier és szuperficiális sejt található a mintában. A szuperficiális sejtek

számát 1,0-el, az intermedier sejtekét 0,5-el, a parabazális sejtekét pedig 0-val szorozzuk, majd a három eredményt összeadva megkapjuk a VMI-et (40). Ha a VMI értéke 0 és 49 közé esik, az a hüvelyhámra kifejtett alacsony ösztrogén hatást mutatja, ami a hüvelyi atrófia jellemzője. Az 50-nél kisebb VMI érték esetén hüvelyi atrófiáról beszélünk.

2.1.5. Adatok statisztikai elemzése

A folytonos változók normális eloszlását Q-Q plottal (kvantilis-kvantilis ábra) vizsgáltuk. Két csoport (atrófiás és nem atrófiás) eredményeit normál eloszlás esetén párosítatlan t-próbával, nem Gausse eloszlás esetén Mann-Whitney U teszttel hasonlítottuk össze (Welch korrekcióval vagy anélkül). A normalitás vizsgálatára D'Agostino-Pearson tesztet használtunk. A leíró statisztika során meghatároztuk a folytonos változók átlagát és a standard deviációját (SD), a kategorikus változók esetében pedig az esetszámot és azok arányát. Az elasztográfiás index és a korcsoport, a menopauzális státusz, az előzményi hüvelyi szülés megléte vagy hiánya, illetve azok száma, valamint a hüvelyi atrófia (VMV <50) kétváltozós összefüggéseinek vizsgálatához egyszerű korrelációs analízist végeztünk, meghatározva a Pearson-féle korrelációs együtthatókat. A fenti tényezők elasztográfiás indexre gyakorolt hatásainak értékelésére többszörös lineáris regressziós modellt alkalmaztunk, amelyben az elasztográfiás index a függő változó, a hozzá rendelt tényezők a független változók.

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

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

2.2.1. Vizsgálati csoport

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

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

szakorvos végezte, a klinikai adatok ismerete nélkül. A vizsgálat során felvettük az öt szempontot vizsgáló VHI-t: elaszticitás, folyadékszekretáló képesség, hüvelyi pH, nyálkahártya állapota, nedvesség. Minden összetevőt egy 1-től (legrosszabb) 5-ig (legjobb) terjedő skálán értékeltünk. A hüvelyi atrófia annál súlyosabb, minél kevesebb a pontok összege. A demográfiai és klinikai adatokat egy erre a célra szolgáló adatbázisban rögzítettük és tároltuk. Vizsgálatainkat az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának jóváhagyásával végeztük (ETT TUKEB 7239–3/2017/EÜIG). Minden beválogatásra került résztvevő részletes tájékoztatást követően még a kezelés megkezdése előtt beleegyező nyilatkozatot írt alá. A betegek között visszavont beleegyezés vagy más körülmény miatt megszakított vizsgálat nem fordult elő.

2.2.2. Lézerkezelés

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

2.2.3. CVL

Minden vizsgálat alkalmával cervicovaginális lavage-t végeztünk, ami előtt megbizonyosodtunk arról, hogy nem történt hüvelyi szexuális együttlét a vizsgálatot megelőző három napban. A mintavételt hátsó kőnetsző pozícióban végeztük egyszerhasználatos, fém

nem tartalmazó spekulummal, mellyel a hüvely feltártárását végeztük. Ezt követően 10 ml 0,09%-os NaCl oldattal öblítettük ki a hüvelyt, hogy minél nagyobb felszínen érintkezzen a hüvely nyálkahártyával. Az öblítőfolyadékot műanyag fecskendővel juttattuk a hüvelybe, amit 60 mp után, a hátsó hüvelyboltozatból a fecskendő segítségével el is távolítottunk, ezt háromszor megismételtük. A CVL mintákat műanyag tesztcsövekben tároltuk -80 fokon, azok elemzéséig.

2.2.4. Minták előkezelése és elemzése

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

Az előkezelt folyadékminták cink és réz tartalmának mérését induktív csatolású plazma optikai emissziós spektrometriával végeztük (ICP-OES 5100, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). A méréseket SVDV (Synchronous Vertical Dual View) módban végeztük, az erősítési adatokat axiális és radiális nézetből, egyidőben nyertük. A minták felvételéhez automatát használtunk (SPS 4, Agilent Technologies, USA) és a mintákat véletlenszerűen mértük. A mérések során öt pontos kalibrációs görbét generáltunk a réz és a cink mennyiségi elemzése

céljából. A kalibrációs oldatokat 1000 mg/l ICP többelem standardoldat 0,1 M salétromsavval és ultratiszta víz elegyéből nyertük.

2.2.5. Adatok statisztikai elemzése

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

3. EREDMÉNYEK

3.1. A hüvelyfal ultrahang elasztográfiás vizsgálata

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

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

Kutatásunkba 19 posztmenopauzában lévő nőt válogattunk be, akiknek vezető panasza a hüvelyszárazság volt. Az átlag életkor $58,24 \pm 8,60$ év, az utolsó menstruáció óta eltelt idő 11 ± 8 év volt. Sem a beválogatás során, sem az elvégzett nőgyógyászati vizsgálat során nem került feltárássra más olyan tényező, mely oka lehetne a hüvelyszárazságnak, így minden résztvevő alany esetében a hüvelyszárazság háttérben a menopauzális hüvelyfali atrófia jelent meg kóroki tényezőként. Erős negatív korrelációt találtunk a VAS és a VHI között ($r = -0,681$, $p < 0,01$). A hüvelyszárazság VHI értéke szignifikánsan emelkedett minden kezelést követően a kiindulási értékhez képest (VHI átlag $\pm$ SD, $13,03 \pm 4,49$ kezelés előtt vs. $15,55 \pm 4,35$ az első kezelést követően, $17,79 \pm 4,57$ a második kezelést követően és $19,38 \pm 4,39$ a harmadik kezelést követően, $p < 0,01$). A hüvelyszárazság VAS értéke pedig szignifikánsan csökkent minden kezelést követően (VAS átlag $\pm$ SD, $6,59 \pm 2,86$ kezelés előtt vs. $4,17 \pm 2,86$ az első kezelést követően, $2,45 \pm 2,43$ a második kezelést követően és $1,41 \pm 1,94$ a harmadik kezelést követően, $p < 0,01$). A kezelést megelőzően a CVL cink szintjét szignifikánsan magasabbnak mértük, mint a réz szintjét (átlag $\pm$ SD, mg/L, $0,06 \pm 0,04$ vs. $0,006 \pm 0,006$, $p < 0,01$). Az első lézer kezelést követően nem találtunk szignifikáns eltérést a CVL cink szintjében. A második lézerkezelést követően szignifikánsan magasabb CVL cink szintet rögzítettünk, de a harmadik kezelést követően újra a kezelést megelőző mennyiségű CVL cink szintet mértünk. A cink szinttel ellentétben, a hüvelyi CO₂-lézer-kezelésen átesett nők CVL réz szintje mindhárom kezelést követően hasonló maradt.

4. MEGBESZÉLÉS

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

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

A csökkenő ösztrogén és más szteroid hormonok következtében kialakuló GSM minden második menopauzában lévő nő életére jelentős hatással van. A petefészek funkció

csökkenésével és a természetes öregedés előrehaladtával járó csökkent ösztrogén szint miatt a hüvely vérellátása romlik, következésképpen csökken annak rugalmassága, mivel a hüvelyfal epitéliumának minőségét hátrányosan befolyásolja glikogéntartalmának csökkenése.

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

A közelmúltban a technika fejlődésével egyre korszerűbb ultrahang készülékek váltak elérhetővé és ezzel a fejlődéssel hozzáférhetővé váltak az ultrahang elasztográfiás módszerrel felszerelt eszközök a napi gyakorlat számára is. Számos nézőpontból tanulmányozták a női urogenitális traktus szöveteinek normál és patológiás elasztográfiás megjelenését. Az irodalomban leírták a normál méh és méhnyak, illetve a méh jóindulatú elváltozásainak megjelenését. Chen és mtsai. ígéretes kvantitatív módszernek tartják az UHE alkalmazását a perineum vizsgálatához. A hólyagnyak és a medencefenéki izmok, legfőképpen a musculus levator ani elasztográfiás tanulmányozásában is számos cikk született. Kreutzkamp és mtsai. a medencefenék biomechanikáját vizsgálták deformációs elasztográfiával, mint új

vizsgálómódszerrel. Ennek ellenére mindezidáig a hüvelyfal elasztográfiás megjelenését legjobb tudásunk szerint még nem vizsgálták.

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

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

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

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

A GSM elsőként választandó kezelése közé tartozik az életmód-változtatás, amelynek szerepét számos tanulmány igazolta. Javasolt a fizikailag aktív életmód bevezetése, a dohányzás elhagyása, az alkohol absztinencia. Javíthatja a szövetek rugalmasságát és a kismedence izomtónusát az aktív nemi élet is. Kiegészítő terápiaként hialuronsavat tartalmazó hüvelygélek enyhíthetik a hüvely égő, száraz érzését. Ha a panaszok csak a hüvelyt és a vulvát érintik, szisztémás kezelés előtt szóba jön lokális ösztrogén terápia is az atrófia kezelésére. A lokális kezelés vitathatatlan előnye a várhatóan kisebb szisztémás hatás. Azok számára, akiknél az

ösztrogén terápia ellenjavallt, számos egyéb terápiás lehetőség alkalmazható. A SERM-ek, az oxytocin gél és a DHEA alkalmazása javítja az atrófia okozta tüneteket és a dyspareuniát. Alkalmazása csökkenti a hüvelyi pH-t és javítja a hüvelyi epitélium regenerációját (89). Továbbá jó eredményeket értek el egy nemrégiben megjelent tanulmányban cink tartalmú hüvelygél alkalmazásával hüvelyi atrófia esetén.

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

Korábbi kutatások már beszámoltak a cink létfontosságú szerepéről a kötőszöveti állomány felépítésében. Ezen eredmények alapján feltételezhetjük, hogy a CO₂-lézer-kezelés termikus hatása által kiváltott kollagénszintézis és a hüvelyi ECM átalakulása hatékonyabb cinkben gazdag környezetben.

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

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

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

Habár a hüvelyfali biopszia jelentené a legpontosabb módszert arra, hogy megállapítsuk milyen mechanizmusok tartják fent a hüvely cink és réz szintjének egyensúlyát, a módszer in vivo alkalmazása invazivitása révén etikai kérdéseket vetne fel. Korábbi kutatások megállapították, hogy a cervicovaginális lavage egy jól használható módszer a női alsó genitális traktusból történő mintavételre. A cervicovaginális lavage tartalma pontosan képes megmutatni a hüvely

és a méhszáj fiziológiai változásait terhesség vagy menopauza során, illetve kimutathatóvá válnak olyan patogének, cervicopatológiai elváltozások és különböző fehérjék, ásványisók jelenléte vagy hiánya, melyek számos nemiszervet érintő betegségre jellemzőek. Ez a módszer a hüvelyváladékba oldódó elemek és vegyületek tekintetében helyettesíthetővé teszi a hüvelybiopsziát.

Jóllehet a cink és réz pontos transzport útvonalainak és mechanizmusainak megismerése a hüvelyi epiteliális szövetről vett cervicovaginális folyadékkal még további vizsgálatokat igényel, úgy tűnik, hogy összefüggés mutatható ki a cervicovaginális lavage és a hüvelyszövet alkotóelemeinek szintje között. Ezen feltevés alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a CO₂-lézer-kezelés által kiváltott extracelluláris mátrix regenerációja és javító mechanizmusai a hüvelyhámban fokozott szöveti cink koncentrációt igényelnek, így a CO₂-lézer-kezelés után kimutatható emelkedett CVL cink koncentráció ezt a megnövekedett cinkszükségletet tükrözi. Kutatásunkat összefoglalva a CO₂-lézer-kezeléseket követően a CVL réz szintje nem, míg a cink szintje szignifikánsan emelkedett a második kezelést követően. A tény, hogy csak a cink szintje változott a mintákban felveti a cink nagyobb szerepét a szöveti remodellingben.

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

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

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

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

Kutatási eredményeink igazolása és továbbgondolása kutatócsoportunk jövőbeli feladatai közé tartozik.

5. AZ ÉRTEKEZÉS ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI

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

szubjektív mérőszámnak tekinthető Vizuális Analóg Skála változását a cervicovaginalis lavage cink és réz tartalmának változásával.

10. Eredményeink -összhangban a vizsgálatainkat megelőző kísérletek eredményeivel- a cink jelentős szerepét támasztják alá a hüvelyfal remodelációs folyamataiban.

6. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ ÉS EGYÉB KÖZLEMÉNYEK HITELESÍTETT LISTÁJA



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

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

Nyilvántartási szám: DEENK/102/2022.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Pákozdy Krisztina

Doktori Iskola: Táplálkozás- és Élelmiszertudományi Doktori Iskola. Táplálkozástudományi Doktori Program

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

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

További közlemények

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

A közzé folyóiratok összesített impakt faktora: 6,302

A közzé folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):

5,762

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

Debrecen, 2022.02.28.

