

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Cink szupplementáció és a hüvelyi állapot összefüggéseinek vizsgálata

Dr. Damjanovich Péter

Témavezető: Dr. Kozma Bence



DEBRECENI EGYETEM

TÁPLÁLKOZÁS- ÉS ÉLELMISZERTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2022

TARTALOMJEGYZÉK

1.RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉK.....	4
2. BEVEZETÉS	6
3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	7
3.1. MENOPAUSALIS GENITOURINALIS SZINDRÓMA	7
3.1.1. Definíció.....	7
3.1.2. A menopausalis genitourinalis szindróma tünetei.....	13
3.1.3 Menopausalis genitourinalis szindróma patofiziológiája.....	16
3.1.4. Menopausalis genitourinalis szindróma kivizsgálása	18
3.1.6. Terápiás lehetőségek	24
3.2. CINK.....	30
3.2.1. Cink élettani szerepe a hüvelyfalban és az ECM	33
3.2.2. Cink típusai	33
3.2.3. Cink pótlás lehetőségei.....	34
4. CÉLKITŰZÉSEK	36
5. BETEGANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	37
5.1. BETEGANYAGOK ÉS MÓDSZEREK- CVL VIZSGÁLATA A HÜVELYI ATROPHIÁBAN	37
5.1.1. CVL gyűjtése.....	41
5.1.2. Vizuális Analóg Skála (VAS)	41
5.1.3. Vaginal Health Index (VHI).....	41
5.1.4 Hüvelyi citológia	42
5.1.5. Minták előkezelése	42
5.1.6. Minta analízis	43
5.1.7. Adatok statisztikai elemzése	45
5.2. BETEGANYAGOK ÉS MÓDSZEREK - ORÁLIS CINK SZUPPLEMENTÁCIÓ	45
5.2.1. Minták előkészítése-Analízise.....	46
6. EREDMÉNYEK.....	47

6.1. EREDMÉNYEK- CVL VIZSGÁLATA A HÜVELYI ATROPHIÁBAN	47
6.2. EREDMÉNYEK - ORÁLIS CINK SZUPPLEMENTÁCIÓ	50
7. MEGBESZÉLÉS.....	52
8. AZ ÉRTEKEZÉS ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI	60
9. ÖSSZEFOGLALÁS	61
10. SUMMARY.....	62
11. IRODALOMJEGYZÉK:.....	64
12. TÁRGYSZAVAK.....	77
13. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	78

1. Rövidítések jegyzék

AV	Atrophias vaginitis
BV	Bakteriális vaginosis
CMV	Citomegalovírus
CRADI-8	Colorectal-Anal Distress Inventory 8
CRAIQ	Colorectal-Anal Impact
CVF	Cervicovaginal fluid (Cervicovaginális folyadék)
CVL	Cervicovaginal lavage (Cervicovaginális mosás)
ECM	Extracelluláris mátrix
ET	Estrogen therapy (Ösztrogén terápia)
FDA	US Food and Drug Administration
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone (Gonadotropinfelszabadító hormon)
GSM	Genitourinary syndrome of Menopause (Menopausalis genitourinalis szindróma)
HCV	Hepatitis C vírus
HIV-1	Human immunodeficiency virus-1 (1-es Típusú humán immundeficiencia vírus)
HPV	Humánpapilloma vírus
HSV	2-Herpes simplex vírus
I	Intermedier sejtek
KSH	Központi statisztikai hivatal
MI	Maturation value (Érésí érték)
MMP	Metalloproteinázok
NAMS	North American Menopause Society
NAMS	North American Menopause Society (Észak-Amerikai Menopausa Társaság)
P	Parabasalis sejtek
PBS	Foszfát-pufferolt sóoldat

PFD	Pelvic floor dysfunction (Medencefenék diszfunkciói)
PFDI	Pelvic Floor Distress Inventory
PFIQ	Pelvic Floor Impact Questionnaire-t
POP	Pelvic organ prolapse (Medencei szervek prolapsa)
POPDI-6	Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory 6
POPIQ	Pelvic Organ Prolapse Impact Questionnaire
S	Superficialis sejtek
SD	Standard deviáció
SERM	Selective estrogen receptor modulators (Szelektív ösztrogén receptor modulátorok)
SUI	Stress urinary incontinence (Stressz-vizeletinkontinenciát)
UDI-6	Urinary Distress Inventory
UIQ	Urinary Impact Questionnaire
UTI	Urinary tract infection (Húgyúti fertőzés)
VAS	visual analog scale (Vizuális Analóg Skála)
VHI	Vaginal health index (Hüvelyi egészség index)
VMI	Vaginal maturation index (Hüvelyi maturációs index)
VMV	Vaginal maturation value (Hüvelyi maturációs érték)
VVA	Vulvovaginalis atrophia

2. Bevezetés

Magyarországon, hasonlóan más európai országokhoz a várható átlagos élettartam az utóbbi 30 évben folyamatosan növekedett. Míg az 1990-es évek elején a női populációban a várható átlagos életkor 73 év volt, addig 2019-re a KSH adatai szerint ez 79 évre tolódott ki (1).

Ezzel párhuzamosan fokozatosan javult az életminőség is, melynek következtében megjelent a populációban a magas egészséggel összefüggő életminőség iránti igény. A páciensek egyre gyakrabban fordulnak orvoshoz olyan, a várható élettartamot nem, de az életminőséget jelentősen befolyásoló kórképek miatt is, mint a menopausalis genitourinalis szindróma (GSM). Annak fényében még mindig kevésnek mondható azon betegeknek a száma, akik ténylegesen orvoshoz fordulnak, hogy a hüvelyi atrophíával járó GSM a peri-ill. a postmenopausában levő nők mindegy 30-50% érinti (2). A kellemetlen tünetek kivizsgálásban a mai napig a kérdőívek, a betegek szubjektív panaszai és a hüvelyfali citológia állnak rendelkezésre. Terápiájában a leggyakrabban alkalmazott kezelések a lokálisan alkalmazható nedvesítő és hidratáló készítmények, valamint – a szintén elsősorban topikális módon bevitt - hormon pótlás. Utóbbi számos esetben akadályba ütközik, hiszen egyrészt a páciensek körében nem ritka a hormon tartalmú kezelésekkel szemben tanúsított általános ellenérzés, másrészt egyes hormon dependens kórképekben kontraindikált az ösztrogén pótlás.

3. Irodalmi áttekintés

3.1. Menopausalis genitourinalis szindróma

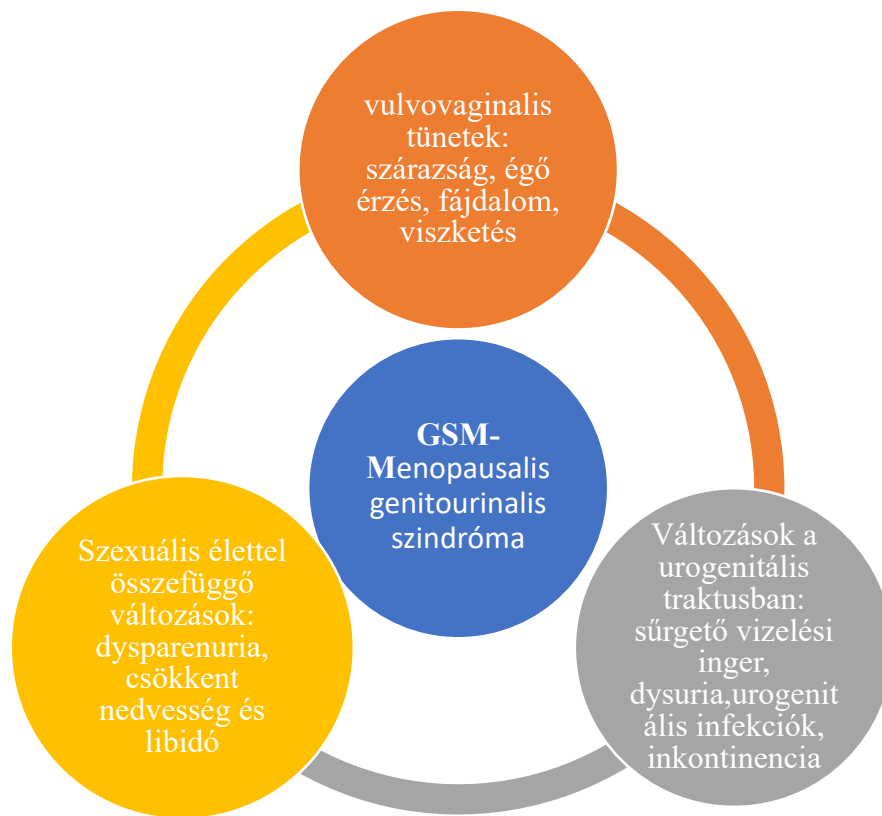
3.1.1. Definíció

Definíció szerint a menopausalis genitourinalis szindróma (genitourinary syndrome of menopause – GSM), vagy korábban vulvovaginalis atrophia (VVA) a keringő ösztrogén és más szexszteroid hormonok csökkenő szintjei miatt kialakuló tünetcsoport, mely érinti a vulvát, a hüvelyt, a húgycsövet és a húghólyagot. A következményesen kialakuló tünetek nagymértékben befolyásolják a betegek életminőségét, illetve szexuális funkcióját (3) (1. ábra).

A terminológiát illetően a vulvovaginalis atrophia (VVA) és az atrophias vaginitis (AV) kifejezéseket az illetékes szakmai társaságok e célból létrehozott bizottságai nem tartották megfelelően pontosnak és eléggé kifejezőnek a menopausalis tünetek leírására, amelyek a keringő ösztrogén hiányhoz kapcsolódóan alakulnak ki érintve a vulvát, a hüvelyt és az alsó húgyutakat. A VVA kifejezés a postmenopausában előforduló vulvát és hüvelyt érintő elváltozásokat írja le anélkül, hogy meghatározná a kapcsolódó egyéb tüneteket. Az atrophias vaginitis pedig gyulladásos vagy fertőzőes állapotot ír le. Az atrophia szó mindkét fogalom eseténben negatív érzést válthat ki az érintett nőknél, valamint a vagina szó sem a közbeszédben, sem pedig a médiában nem egy általánosan használt kifejezés (4).

A pontosabb és elfogadóbb terminológia iránti növekvő igény vezetett a 2013 májusában Chicago-ban megrendezésre került kongresszushoz. A konferencián három célt került kitűzésre: 1. definiálni a menopausa által okozott genitouretralis elváltozásokat, valamint azonosítani a terminológiához kulcsfontosságú elemeket; 2. Annak meghatározása, hogy szükséges-e felülvizsgálni a vulvovaginalis atrophia fogalmát, és ha igen, olyan új kifejezés kidolgozása, amely pontosabban és helyesebben leírja az orvosi ellátás, oktatás és kutatás

szempontjából a kórképet; 3. Terv készítése arra, hogy az új terminológiát miként ismertessék meg a szakemberekkel, az alapellátást nyújtó szolgáltatókkal, a kutatókkal, a betegekkel, valamint a nyilvánossággal. A résztvevők az irodalmi áttekintés után valamennyien egyetértettek abban, hogy új kifejezésre van szükség és a korábban használt vulvovaginalis atrophia vagy az atrophias vaginitis nem megfelelő megnevezésnek tekinthető. Így született meg 2014-ben az Észak-Amerikai Menopausa Társaság javaslatára (NAMS, North American Menopause Society) a Genitourinary syndrome of Menopause (GSM) elnevezést, mely egy sokkal átfogóbb és semlegesebb kifejezés, amely nem csak a hüvelyi szárazság, irritáció, égő és viszkető érzés tüneteire korlátozódik, hanem magába foglalja a menopausalis és postmenopausalis idősakkal jelentkező mindazon elváltozásokat, amelyek a hüvelyt, a húgyvezeték, a húgyhólyagot és szexuális zavarokat érintik (5).



1. ábra

A GSM során előforduló vulvovaginalis és urogenitalis tünetek együttes hatása a szexuális élettél összefüggő változásokra.

A GSM kialakulásáért elsősorban a menopausa után bekövetkező ösztrogén hiány felelős, mely a vulvában, illetve a hüvelyben morfológiai és szekréciós természetű változásokat indít meg, melyek a csökkenő vérellátással együtt, a lubricacio és az elaszticitás romlásához, valamint a glikogéntermelés csökkenéséhez vezetnek (6, 7).

Menopausának nevezzük azon utolsó havi vérzést követő időszakot, amelyet 12 hónapon belül újabb vérzés nem követ és egyéb patológiás eltérés nem áll a háttérben. A változó kor átlagosan 47,5 év körül jelentkezik, egyes esetekben azonban ez akár kitolódhat 52-53 éves korig is (8).

A szérumban az ösztadiol a változó kór után 73 pmol / l (20 pg / ml) szintre esik vissza, míg premenopausában 147 és 1468 pmol / l (40–400 pg / ml) tartomány között mozog. Számos ösztrogén receptor található a hüvelyben, a vestibulumban valamint a húgyhólyag trigonumjában, ahol modulálják a sejtek proliferációját és érését (9, 10, 3).

A menopausa után a keringő ösztrogén szint csökkenésével biológiai, fiziológiai és klinikai változások következnek be az urogenitalis szövetekben.

A biológiai változások magukban foglalják a csökkent kollagén és elasztin termelődést, a hyalinizációt, mely folyamatok miatt az epithelium elvékonyodik, a simaizomsejtek és kötőszövetek működése megváltozik, valamint csökken a vérrellátás is. A labia minor elvékonyodik és visszahúzódik, az introitus elveszíti rugalmasságát, gyakran eredményezve ezáltal dypareuniát.

A menopausa tünetei	
1.Fejfájás	
2.Szisztémás változások:	• Súlygyarapodás • Éjszakai verejtékezés
3.Palpitatio	
4.Mellkasi változások:	• Mellkasi fájdalom • Mell megereszkedése
5. Bőr változásai:	• Hőhullámok • Száraz, viszkető érzés • Bőr elvékonyodása
6. Ízületi változások:	• Fájdalom • Merevség
7. Vizelet tartási panaszok	
8.Pszichológiai tünetek:	• Szédülés • Alvás zavar • Szorongás • Memória zavar • Koncentráció hiánya • Depresszió • Ingerlékenység • Hangulatingadozás • Libidó csökkenés
9. Vérzészavar	• Hosszabb vagy rövidebb vérzés • Közti vérzés
10. Hüvelyi tünetek:	• Szárazság • Dyspareunia

1.táblázat

A menopausa tünetei összefoglaló táblázata

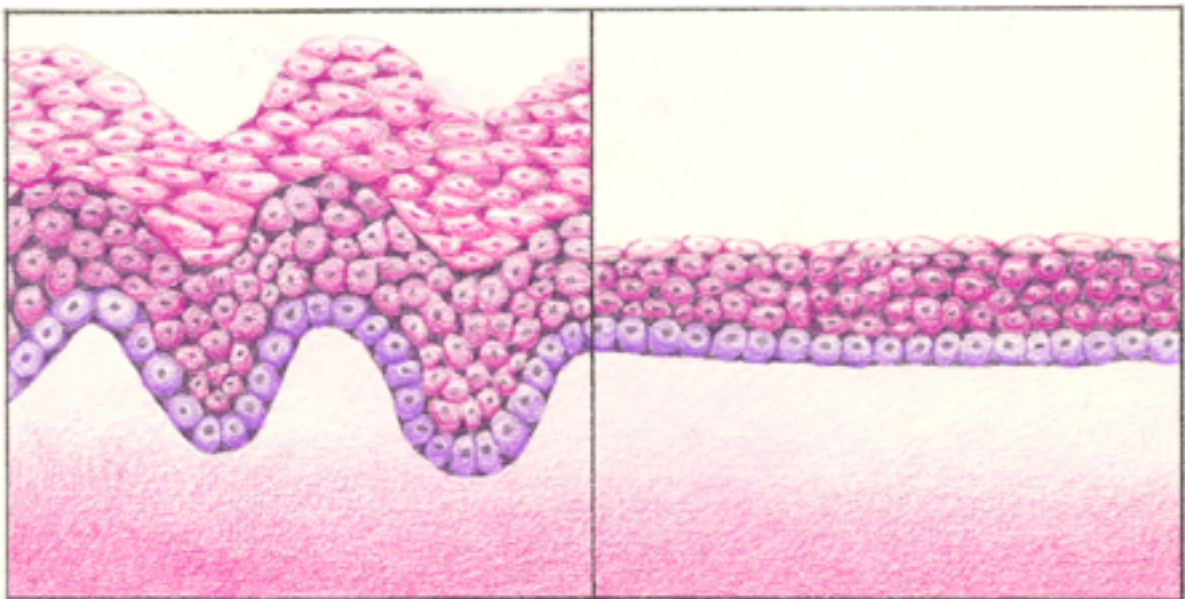
A fiziológias változások: hüvelyben a csökkenő véráramlás következtében csökken a nedvesség és a rugalmasság, valamint megnövekedik a hüvelyi pH.

Mindezek következtében hüvelyi fájdalom, égő érzés, irritáció és a szexuális együttlét utáni vérzés alakulhat ki (11) (2.ábra).

Az epithelialis szövetek elvékonyodása, a csökkent glikogén termelés a hüvelyflóra megváltozását eredményezik, mely következtében csökken a Lactobacillusok száma, emelkedik a pH és megváltozik hüvelyi mikro környezet (12).

A genitourinalis tünetek az idősödő, menopausában lévő nők mintegy 50% érintik, akut és krónikus formában fordulhatnak elő és az idő előrehaladtával a tünetek szaporodnak a kezeletlen esetben. (11,13).

A GSM kifejezés magában foglalja az egyidejűleg fennálló húgyúti problémákat, mint például a gyakori, sürgős, éjszakai vizelés, fájdalmas vizelés és a visszatérő alsó-húgyúti fertőzések.



2.ábra

Az ösztrogén hüvelyhámra gyakorolt hatásának ábrázolása egészséges (bal oldal) és alacsony ösztrogén (jobb oldal) mellett.

Az ösztrogén elősegíti a glikogén képződését a hüvelyfal nyálkahártyájában. A Döderlein lactobacillusok, amelyek a normál hüvelyflóra kialakításában vesznek részt, a glikogéntől, mint üzemanyag forrástól függenek, a glikogént tejsavvá alakítják, ezáltal a kialakítva a hüvely pH-nak savas hatását. A savas pH csökkenti a kórokozók általi fertőzést. Ezen kívül az ösztrogén elősegíti a hüvelyben a többrétegű hám vastagságának megőrzését, amely biztosítja a vagina nedvességét. Ösztrogén jelenléte nélkül növekszik a kötőszövet szaporodása, az elasztin fragmentálódik és a kollagén hialinizálódik (3.ábra).

3.1.2. A menopausalis genitourinalis szindróma tünetei

A petefészek ösztrogén szekréciójának nagymértékű csökkenése a változó kor idején, az urogenitalis traktusban számos változásokat idéz elő. Ezek egyénenként jelentős eltéréseket mutathatnak. A spektrum egyik végén az urogenitalis elváltozások igen enyhék és a páciensek alig észlelik, míg a másik végponton a betegek rapid és súlyos változásokról számolnak be. A GSM-mel kapcsolatos fő tünetek a hüvelyszárazság, a vulva és a hüvely irritációja, égő, viszkető érzése, csökkent hüvelyi nedvesség, szexuális aktivitás zavarai: dispareunia, postcoitalis vérzés, csökkent libido, húgyúti panaszok: dysuria, gyakori vizelési inger, illetve inkontinencia. A GSM legfontosabb jelei: csökkent nedvesség, csökkent szöveti rugalmasság, hüvelyi rugae-k elvesztése, szöveti törékenység, sérülékenység, petechiák, húgycső prolapsusa, és visszatérő húgyúti fertőzések. A tüneteket kettő nagy csoportba lehet osztani. Az első a vulvo-vaginalis tünetek, míg a második az urogenitalis rendszert érintő panaszok. Mind a két csoport okozza a következményesen kialakuló szexuális életben bekövetkező változásokat, tüneteket.

A GSM incidenciája a változó kor után mintegy 40-57 %-ra tehető. A tünetek előfordulási gyakorisága széles határok között mozog: 27 és 55 % között van a hüvely szárazsága jelenléte; a betegek 40-77 %-a számol be dyspareuriáról, 6-37 % urológiai tünetekről,

ugyanakkor az esetek 15%-át egyéb hüvelyi panaszok (égő-viszkető érzés, hüvelyi folyás) jellemzik (14-18).

Ezek a tünetek a csökkent endogén ösztrogén termelés miatt kialakuló vulvovaginalis atrophia (VVA) következményeként alakulnak ki. A tünetek magas gyakorisága ellenére a legtöbb postmenopausás nő nem keres fel szakembert, hogy konzultáljon a tünetekről és az elérhető kezelési lehetőségekről, melynek egyik lehetséges oka egyrészt az, hogy ezek a tünetek a változó kor velejárói, másrészt vonakodnak azokról beszélni (19, 2). Ezen okokra vezethető vissza, hogy a postmenopausában lévő nők csupán 6–7% -a részesül kezelésben a GSM tünetei miatt (11, 20).

A tünetek nem csupán a változó kor után alakulhatnak ki, hanem egyes ösztrogén deficiens állapotokban is. Ilyen állapotot idéznek elő egyes gyógyszerek, mint például a gonadotropin felszabadító hormon analógok (GnRH), a szelektív ösztrogén receptor modulátorok (SERM), és az aromatáz inhibitorok. Ezen kívül a profilaktikusan végzett petefészek eltávolítás, BRCA mutáció esetén szintén atrophiahoz vezethet, illetve a nőgyógyászati daganatok kezelése során alkalmazott sugár, illetve kemoterápiás kezelés is szerepet játszhat a GSM/VVA etológiájában (21). Ezen beteg csoportok a kétoldali oophorectomia vagy kismencedei besugárzás után, gyorsabb változásoktól szenvednek, és jelentősebb tüneteket tapasztalnak, beleértve a hüvelyszárazságot, a hüvelyi és vulva irritációt és fájdalmat, dyspareuniát és visszatérő húgyúti fertőzéseket (21).

A GSM rizikófaktorait a 4. ábra foglalja össze. Ide tartozik a menopause, a nem menopausalis eredetű ösztrogén hiány, a kétoldali petefészek eltávolítás, a petefészek elégtelenség, a szexuális élet hiánya, a mozgás szegény életmód, az alkohol abúzus, és a dohányzás.

A GSM rizikó faktorai:

- Menopausa
- Nem menopausalis eredetű
ösztrogén hiány
- Kétoldali petefészek eltávolítás
- Dohányzás
- Alkohol abúzus
- Csökkent szexuális aktivitás
- Testmozgás hiánya
- Korai petefészek kimerülés

2.táblázat

A GSM rizikó faktorai

3.1.3 Menopausalis genitourinalis szindróma patofiziológiája

A női genitális traktus és az alsó húgyutak közös embriológiai eredetűek, a trigonummal, a vestibulummal, a húgycsővel és a hüvely felső harmadával, mind ugyanazon ösztrogén receptor dús primitív urogenitalis sinusból származnak. A szeméremtest szintén az urogenitalis sinus származéka, azonban a szeméremajak hámja már ectodermális eredetű.

A nemi szervek és az alsó húgyutak a közös eredet miatt, közös ösztrogén receptor funkcióval rendelkeznek. Ebből következik, hogy a hipoösztrogen állapotnak nemcsak vulvovaginalis, de az embriológiai eredete okán érintett alsó húgyúti traktus fent említett elemeire is hatása van. Az urogenitalis szöveti receptorok fenntartása az endogén ösztrogénszinttől függ. Az ösztrogén receptor altípusok közül az alfa receptorok megtalálhatók, mind a pre- mind pedig a postmenopausában, azonban a béta receptorok expressziója a postmenopausában hiányzik. A béta receptorok száma folyamatosan csökken, de soha nem tűnik el teljesen, így a külsőleg bevitt hormonnal az ösztrogén hatása a postmenopausában is fenntartható. Szövettanilag a hüvelyfal négy rétegből épül fel:

1. felszíni el nem szarusodó laphám: ezt a réteget bazalis, parabazalis, intermedier és superficialis sejtek alkotják;
2. lamina propria: kollagén, elasztin rostokat, vér-, nyirokereket, valamint idegeket tartalmaz;
3. muscularis réteg: belső körkörös és hosszanti rostok alkotják;
4. adventicia: kollagén és elasztikus rostokat tartalmaz, melyek a hüvelyfal alátámasztásában vesznek részt (22).

Az ösztrogén egy vazoaktív hormon, amely növeli a véráramlást, kedvezően befolyásolja hüvelyhám proliferációját, érését és differenciálódását, valamint az epithelium rétegének kialakulását (23).

Az aktivált ösztrogén receptorok ösztönzik a hám proliferációját a simaizom szövetben, így elősegítve a hüvelyi redők képződését, mely a hüvely tágulását, nedvesség tartalmának

fokozódását és a lubricációt segíti elő a szexuális stimuláció során. Mindezen folyamatok hozzájárulnak a szexuális együtt lét során kialakulható mechanikai sérülések elkerüléséhez (19).

A hipoösztrogenizmus megjelenésekor ezek a prolubrikatív és proelasztikus funkciók elvesznek a csökkent kollagén-, elasztin- és hialuronsav tartalom miatt; elvékonyodik a hám; a simaizom proliferáció zavart szenved; sűrűbb kötőszöveti elrendezés alakul ki; csökken a vérátáramlás, hajlamosítva ezáltal a pácienseket az irritációra és szexuális sérülésekre (24).

A hüvely és a húgycső hámja el nem száradó laphámból épül fel. Szuperficialis, intermediér és basalis sejtrétegeket tartalmaz, amelyek a fiziológiás ösztrogén jelenlétében tárolják a glikogént. Az egészséges hüvelyflórában különböző aerob és anaerob, gram-pozitív és gram-negatív baktériumok élnek. Az uralkodó *Lactobacillus* a glükózt tejsavvá és ecetsavvá metabolizálja, csökkentve ezáltal a hüvely pH-ját, a 3,5-4,5 tartományba. A hüvely savassága természetes védelmet nyújt a húgyúti fertőzések (Urinary track infection-UTI) és a hüvelygyulladás ellen. Az ösztrogén tehát létfontosságú szerepet tölt be a normál hüvelyflóra kialakításában, ill. a húgyúti fertőzések elkerülésében (23).

A postmenopausában az urogenitalis szövet atrophiaja az endogén ösztrogénszint csökkenésével jár, melynek következtében a hüvelyi hám elvékonyodik és elveszti rugalmasságát. Ezen kívül az ösztrogénvesztés felelős a *Lactobacillus* speciesek csíraszámának redukciójáért, a hüvelyi folyadék lúgos irányba történő változásáért. A magasabb pH rontja az egészséges hüvelyflóra életképességét és elősegíti a gram-negatív baktériumok túlszaporodását, mint például a streptococcusok, staphylococcusok, coliformok. Mindezek következtében pedig nő a hüvelyi és húgyúti fertőzések előfordulási gyakorisága (10, 25).

A keringő ösztrogén szint csökkenése következtében az urogenitalis traktusban jelentős romlik a vaszkularizáció, ami szöveti atrophiaát okoz. Az ösztrogén hiánya, a kötőszövetekben a kollagén szintjének csökkenéséhez is vezet, mely miatt a hüvely, a hólyag és a húgycső hámja elvékonyodik és kevésbé rugalmassá válik. Ennek következtében a

hüvely rövidül és szűkül, ami dyspareunia kialakulásához vezethet. A hólyag és a húgycső is atrophíássá válik, ami vizeletinkontinenciát és gyakori vizelési ingert okoz (19, 23).

Robison és mtsai. közleményükben arról számolnak be, hogy a postmenopausában lévő nők 20% késztetéses (urge) inkontinenciától, míg nagyjából fele terheléses (stressz) inkontinenciától szenved, melyek hátterében részben szintén a csökkent ösztrogén szint feltételezhető (26).

3.1.4. Menopausalis genitourinalis szindróma kivizsgálása

Klinikailag az ösztrogénhiány számos változást idéz elő az urogenitalis traktusban, ideértve a különféle kórokozók által okozott hüvelyi fertőzésekre való fokozott hajlamot, a hüvelyfal berepedéseit, petechiás vérzéseket és fekélyeket, melyek mind-mind a VVA-GSM résztünetei lehetnek (27).

A diagnózishoz a klinikai kórtörténet, a fizikális vizsgálat és laboratóriumi vizsgálatok elengedhetetlenül szükségesek.

Az anamnézisnek tartalmaznia kell a szexuális funkciókra, a csökkent libidó jelenlétére és a dyspareuniával kapcsolatos kérdéseket is. Fontos különbséget tenni a vulvovaginalis atrophíára jellemző felszíni dyspareunia és az endometriosisra jellemző mély dyspareunia között (28).

A klinikai tünetek, illetve a laboratóriumi adatok között azonban nem mindig van kapcsolat és ez a diagnózis fontos korlátozását jelenti. Egy másik kérdés a diagnózis szubjektivitása.

3.1.5.1. Kérdőívek

A medencefenék rendellenességei, mint például a vizelet inkontinencia, a széklet inkontinencia és a kismedencei szervek prolapsusa jelentős hatással lehetnek a nők

életminőségére. Ezért fontos mérni a medencefenék rendellenességeivel küzdő nők életminőségét, egy adott terápia hatékonyságának értékelésére vagy a tünetek és a betegek vagy csoportok közötti súlyosság összehasonlítására.

2001-ben két állapotfüggő életminőségi kérdőívet fejlesztettek ki a medencefenék rendellenességeinek kimutatására, a Pelvic Floor Distress Inventory-t (PFDI) és a Pelvic Floor Impact Questionnaire-t (PFIQ) (29).

A PFDI 46 kérdésből áll és 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 kismedencei szervek süllyedésével kapcsolatos panaszokat méri fel, a CRADI-8 a székletürítés nehézségek rendellenességeit méri fel, míg a UDI-6 a vizezési panaszok meglétét vagy hiányát elemzi.

Az PFIQ szintén 3 skálából áll, mindegyik 31 kérdésből, a húgyúti rendellenességek kérdőívéből (Urinary Impact Questionnaire-UIQ), a kismedencei szerv prolapsus hatásának kérdőívéből (Pelvic Organ Prolapse Impact Questionnaire-POPIQ) és a Colorectal-Anal Impact kérdőívéből (CRAIQ).

A PFDI és a PFIQ skálái szignifikáns összefüggést mutattak a tünetek súlyosságának és a medencefenék diagnózisának megfelelő mértékével.

Így összeségében elmondható, hogy a kérdőíveket sikerrel lehet alkalmazni a medencefenék rendellenességeinek vizsgálatára (30).

3.1.5.2. Vaginal health index (VHI)

Az egyik leggyakrabban használt pontozási rendszer a hüvelyi egészség index (vaginal health index-VHI) (29), mely az elaszticitást, a folyadék szekretáló képességet, a pH-t, az epithelialis mucosa állapotát és a hidratációt, nedvességet veszi alapul. A Bachmann és mtsai. által először publikált módszer az említett öt különböző tulajdonságot egy 1-től 5-ig terjedő skálán elemzi az alapján, hogy az adott jelenség mennyire jellemző az atrophíára (1)

vagy mennyire élettani (5). A hüvelyi nedvesség, a hüvelyváladék megjelenése és a filmréteg képződés alapján határozható meg. Az elaszticitás során manuális vizsgálattal a hüvelyi szövet nyújthatóságát vizsgáljuk. Az epithelialis mucosa állapotát a hám színe, mechanikai ellenálló képessége és a vastagsága határozza meg. Az összpontszám 5 és 25 között változhat, atrophias hüvelyről akkor beszélünk, ha a VMI: 15 alatt van. A VHI elemei az 1. táblázatban láthatóak.

	1	2	3	4	5
Elaszticitás	Nincs	Gyenge	Átlagos	Jó	Kitűnő
Folyadékszekretáló képesség	Nincs	Igen kevés	Kevés	Közepes	Normális
Hüvelyi pH	$\geq 6,1$	5,6-6,0	5,1-5,5	4,7-5,0	$\leq 4,6$
Az epithelialis mucosa állapota	Petechia érintés előtt	Érintésre kevés vérzés	Dörzsölésre vérzés	Vékony	Normális
Nedvesség	Nincs, gyulladt	Nincs, nem gyulladt	Minimális	Közepes	Normális

3.táblázat

Vaginal Health index (VHI)

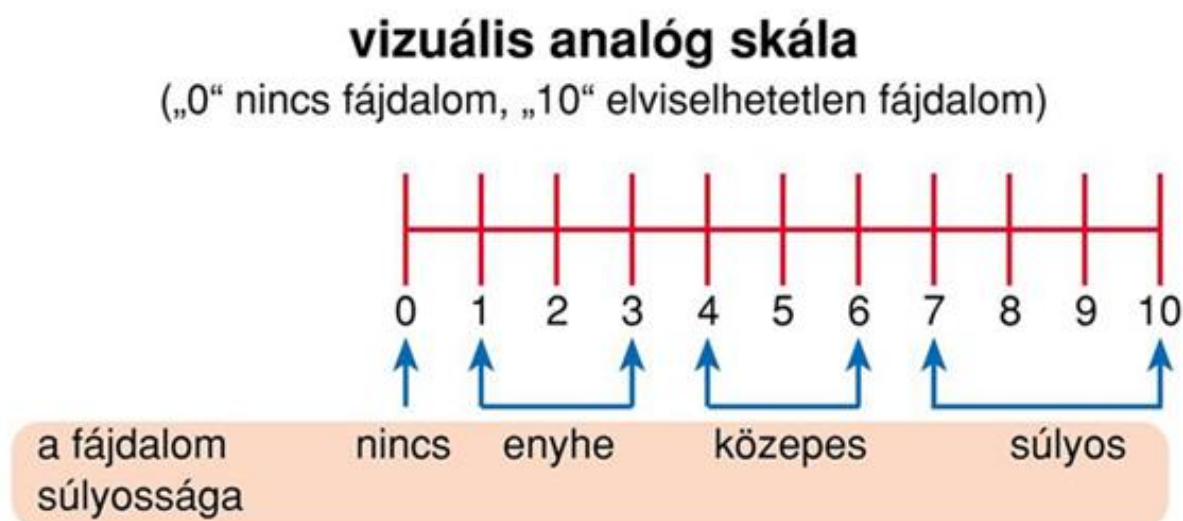
3.1.5.3. Vizuális analóg skála (VAS)

A vizuális analóg skála (VAS) a fájdalom intenzitásának egyik leggyakrabban alkalmazott mutatója a fájdalom kutatásában (31).

A fájdalomintenzitás vizuális analóg skálája (VAS) egy 10 egység hosszú vonalból áll, melynek mindkét végén leírás jelzi a fájdalom intenzitásának szélsőségeit (pl. nincs

fájdalom-extrém fájdalom). A betegek úgy értékelik a fájdalom intenzitását, hogy egy jelölést készítenek a vonalra, amely a fájdalom intenzitását ábrázolja, ez alapján kapjuk meg a VAS értékét (5.ábra).

A VVA-GSM diagnosztikájában a VAS értéket a hasonlóképpen számolhatjuk, mint a fájdalom esetében. A pácienseknek ebben az esetben is egy 10 egység hosszú vizuális analóg skálán kell értékelniük az alábbi tüneteket: hüvelyszárazság, fájdalom, égő-, viszkető érzés, dyspareunia és dysuria. A skála bal végpontja a tünetek (0) teljes hiányát jelzi, míg a jobb végpont a lehető legrosszabb tünetet jelenti. Az összesített VAS-pontszámot az értékek összeadásával számolhatjuk ki (32).



3.ábra.

Vizuális Analóg Skála (VAS)

<https://regi.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop412A/2011->

[0094_neurologia_hu/ch03s12.html](https://regi.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop412A/2011-0094_neurologia_hu/ch03s12.html)

3.1.5.4. Hüvelyi citológia

A változó kor elérésével számos változást tapasztalhatunk a női szervezet működésében, ideértve a hüvelyi hám változásait is. A hüvelyi hám mély, éretlen parabazális (P) sejtekből, intermedier (I) sejtekből és érett szuperficiális (S) sejtekből épül fel. A menarche előtt a hüvelyi citológia elsősorban parabazális sejteket, valamint kisebb százalékban intermedier sejteket tartalmaz. A fertilis évek során a felületes sejtek száma megnő a citológiában, és általában a kenetben nem láthatók parabazális sejtek. Ezzel szemben a postmenopausalis időszakban a kenetben ismét parabazális sejteket lehet megfigyelni, kevés számú intermedier és szuperficiális sejt mellett.

Capewell és mtsai. a hüvelyi kenet sejtjeinek vizsgálatával határozták meg az atrophia mértékét, ezenkívül pedig a szubjektív tünetek és a hüvelyi citológia között kerestek összefüggéseket.

Eredményeik alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a hüvely szárazság korrelál a sejtek arányával (33).

A hüvelyi kenet során az oldalsó hüvelyfalról nyerhetünk sejteket, melyek életkortól függően tartalmazznak parabazális, intermedier vagy szuperficiális sejteket, ezen sejteknek a kenetben lévő százalékos arányát fejezi ki a Vaginal maturation index. Az adott indexet balról-jobbra olvasva kapjuk meg az értéket. Például 0/30/70 azt jelenti, hogy a mintában a parabazális sejtek aránya 0%, az intermedier sejteké 30%, míg a szuperficiális sejteké 70%. A balra tolódott értékek atrophíát jeleznek, míg a jobbra toltak ösztrogén hatást.

Meisels szerint a hüvelyi érési értéket (VMV-vaginal maturation value) úgy kaphatjuk meg, ha P, az I és az S sejtek számát megszorozzuk 0, 0.5 és 1.0.-el, majd a kapott értékeket összeadjuk ez által egy 0-100 ig terjedő skálát kapunk (34).

65-100 közötti érték kielégítő ösztrogén hatást jelez, 50-64 közötti érték esetén közepes az ösztrogén hatás. A 0 és 49 közötti VMV értékek alacsony vagy hiányzó ösztrogén szintre utalnak, tehát a hüvelyi atrophiaról akkor beszélünk, ha a VMV értéke kisebb, mint 50 (35).

A VMV tehát egy objektív, kvalitatív értékelési módszer, mely lehetőséget ad a hormonok és a hormonális változások következtében kialakuló hüvelyi eltérések követésére (36, 37, 38).

3.1.5.5. Cervicovaginalis lavage (CVL)

A cervicovaginalis lavage/mosás (CVL) a preklinikai és klinikai vizsgálatok során gyakran alkalmazott mintavételi eljárás. A mosófolyadék - a klinikai vizsgálatokban szokásosan 2,5-10 ml (39, 40), de kisebb állat modellek esetén alacsonyabb (pl. 1 ml makákók esetén) - az alsó reproduktív traktus öblítésére és a nyálkahártya felületének összetevőinek összegyűjtésére szolgál, ideértve a kis molekulákat (xenobiotikumok és metabolitok), extracelluláris polimer anyagokat, fehérjéket és peptideket, mikrobiális sejteket és gazdasejteket.

A leggyakrabban használt mosófolyadék a steril sóoldat vagy foszfát-pufferolt sóoldat (PBS), mivel a víz hipotóniás és képes lizálni a sejteket, ezáltal a zavaró extracelluláris és intracelluláris összetevők nem kerülnek bele a mintába (41).

A CVL módszer jelentős előnye, hogy az egész női alsó nemi traktusból gyűjthetünk össze mintákat, szemben a tamponokkal, szivacsokkal és könnycsepp-tesztesíkokkal kapott helyi mintákkal. Következésképpen a CVL-k nagyobb cervicovaginalis folyadék (CVF) mennyiségeket gyűjtenek, amelyeket az elemzés idején nem kell kinyerni a mintavételi eszközből. A CVL egy biztonságos és egyszerű eljárás, amelyet a klinikákon könnyen elvégezhetnek, valamint beszámoltak a kísérleti résztvevők számára saját mintavételéről is. Egy új önmintavételi eszközt ruandai nők értékelték, és elfogadhatónak találták a CVL-gyűjtéshez (41), ami növeli a mintagyűjtés lehetőségét a longitudinális vizsgálatok során.

A CVL-en keresztül történő mintagyűjtés előnyeit számos tanulmányban hasznosították, amelyek célja egy vagy több cél-analít CVF-koncentrációjának mérése volt. A hüvelyi proinflammatorikus citokineket és az immun aktiválás egyéb markereit rutinszerűen mérik a CVL-ben (42-47).

A közelmúltban számoltak be egy antimikrobiális peptidekkel foglalkozó vizsgálatról, mely esetben szintén CVL során nyerték a mintákat. Proteomikai vizsgálatokat is végeztek CVL minták felhasználásával (48). Molekuláris módszereket alkalmaztak a vírusos kórokozók elterjedésének mérésére a CVL mintákban, ideértve a következőket: humán papillomavírus (HPV) (49, 50), hepatitis C vírus (HCV) (51), kettes típusú herpes simplex vírus (HSV-2) (53-56), 1. típusú humán immunhiány vírus (HIV-1) (46, 53, 55) és citomegalovírus (CMV) (57).

Az önkéntesekből származó nők CVL-mintáit elemezték annak meghatározására, hogy a helyi cinkhiány kockázati tényezője-e a visszatérő vulvovaginalis kandidózisban (58), és az oldott nitrogén-oxidáz társul-e bakteriális vaginosiszhoz (BV) (59).

3.1.6. Terápiás lehetőségek

A GSM terápiája a tünetek súlyosságától függően változhat. Kezelésében szerepet kap a lokálisan és szisztémásan alkalmazott ösztrogénpótlás, a hüvelyi krémek és síkosítók, az életmód-változtatás, a szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (SERM), a szintetikus szteroidok, az oxitocin, az intravaginalis dehidroepiandrosteron. Ezen kezelési módszerek megfelelnek a legújabb NAMS guideline-nak. A Közepesen súlyos, illetve súlyos esetekben az ösztrogén-terápia a legsikeresebb kezelési lehetőség, mely a hüvelyi érési index (VMI) növekedéséhez vezet. Az enyhébb tünetek esetén a nem hormonális terápiák szubjektíven hatékonyak, azonban ezek a kezelések elsősorban az ösztrogénre reagáló daganat kockázatának kitett nők számára alkalmazhatók (60, 61).

A kezelés hatékonyságának értékelésére a kérdőívek, a citológiai elemzés és a CVL használható fel.

3.1.6.1. Ösztrogén terápia (ET)

Az ösztrogén terápia a GSM gold standard kezelésének tekinthető. Sikeresnek bizonyult a hüvely és az ahhoz kapcsolódó érrendszer gyors helyreállításában, a hüvelyhám regenerálódásában azáltal, hogy csökkenti a hüvely pH-ját, hozzájárulva az egészséges hüvelyflóra helyreállításához, valamint enyhíti az általános vulvovaginalis tüneteket (62).

Mind a szisztémás (per os vagy tapasz), mind a vaginálisan alkalmazott formák hatékonyan javítják a GSM tüneteit. A hormonterápiának azonban csak akkor van létjogosultsága, ha az összes kockázati tényezőt kizárták, mivel a magas ösztrogénszintek endometriumra gyakorolt stimuláló hatása proliferációhoz, hyperplasiához vagy ritka és kiegyensúlyozatlan esetben endometrium carcinomához vezethet.

Az ET alkalmazásának ellenjavallatai közé tartoznak az ismert vagy feltételezett emlőrák, ösztrogén dependens daganatok, nem diagnosztizált hüvelyi vérzés, trombembolia az előzményben (azaz véralvadási rendellenességek), endometrium hyperplasia vagy carcinoma, hypertonia, hyperlipidemia, májbetegség, az ET aktív vegyületeivel szembeni túlérzékenység, agyi kórtörténet, venothrombotikus események, koszorúér-betegség, terhesség, dohányzás 35 évnél idősebbeknél, neurológiai tünetekkel járó migrén és akut cholecystitis / cholangitis.

3.1.6.2 Lokális ET

A helyi ET a leginkább elfogadott formája a GSM kezelésének, ez a leggyorsabb és leghatékonyabb a tünetek enyhítésére. Habár a helyi ET nem csökkenti az osteoporosis kockázatát, és nem képes hatékonyan kezelni az érrendszeri tüneteket sem, a nők mintegy 90% -a számol be a tünetek szubjektív javulásáról (63).

Az intravaginalis termékek leggyakoribb mellékhatásai a bővebb hüvelyi váladékozás, pecsételő vérzés és a nemi viszketés. A hormonpótló kezelés káros, hosszú távú mellékhatásainak elkerülése érdekében sok orvos azt tanácsolja a betegeknek, hogy 6

hónapon keresztül használják a krémet vagy a gélt, majd ideiglenesen hagyják abba a kezelést.

3.1.6.3. Szisztémás ET

A szisztémás ET kezelés azoknak a betegeknek ajánlott, akiknek a GSM kellemetlen tüneteikhez hőhullámok és osteoporosis, vagy egyéb szisztémás tünetek is társulnak, illetve komplex állapot felmérés alapján indokoltnak tartják a szakemberek (64).

A szisztémás ET olyan káros hatásokkal járhat, mint az endometrium vérzése, a stroke fokozott kockázata, a vénás thromboembolia és az emlőrák, ezért egyidejű progeszteron alkalmazás is szükségeltetik. Az ösztrogén-progeszteron kezelés lehetséges káros hatásai miatt azonban a kezelés ellenjavalt egyes nők számára. A megoldatlan tünetekkel járó, szisztémás horizontális kezelést igénybe vevő nőknek folyamatos vagy időszakos helyi kezelést kell végezni.

3.1.6.4. Szelektív ösztrogén receptor modulátor

A GSM orális kezelési lehetőségei közé tartozik a szelektív ösztrogén receptor modulátorok (SERM) alkalmazása is, melyek közül kettő érdemel említést: az ospemifene és a lazofoxifen. Az ospemifene-t az Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügynökség (FDA) hagyta jóvá 2013-ban. Az ospemifene terápiás farmakológiai kezelési lehetőséget biztosít azon a betegek esetében, akiknél az ET kezelés nem jön szóba. A jelenlegi irodalom áttekintése alapján, hatékonyan és biztonságosan segíti a vulvovaginalis atrophia és a dyspareunia kezelését a hüvely szerkezetének és pH-jának javításával (65).

Számos kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálat mutatta ki, hogy hatékonysága és biztonságossága 52 hétig is fennállhat miközben nagyobb tüneti enyhülést biztosít, mint a hüvelyi kenőanyagok. Ezen kívül endometrium carcinoma nem fordult elő a használata

mellett, illetve az esetek kevesebb, mint <1% -ánál fordult elő endometrium hyperplasia a kezelés során (66).

Az ET-hez hasonlóan az ospemifen is növeli a trombembolia előfordulását, ezért használatát el kell kerülni azon betegeknél, akiknek fokozott hajlama van a vénás thromboemboliás betegségekre. A lazofoxifen egy másik SERM, amely mindkét ösztrogénreceptor-típushoz kötődik, és magas orális biohasznosulással rendelkezik. Három III. fázisú klinikai vizsgálat bizonyította, hogy a lazofoxifen hatékonyan növeli a csontok ásványi sűrűségét, ezen túlmenően pedig, csökkenti koszorúér betegség, a stroke, az emelkedett hüvelyi pH és a hüvelyszárazság előfordulását (67-70).

3.1.6.5. Lézeres terápiák

A közelmúltban a lézerkezelés innovatív kezelési lehetőséggé vált a GSM számára. 2014-ben a Food and Drug Administration (FDA) jóváhagyta a frakcionált mikroablatív széndioxid lézer terápia alkalmazását urogenitalis atrophíában.

A lézeres kezelések során a termikus hatás célja a hüvelyfal szöveti remodelációja, az elasztin- és a kollagéntermelés fokozása, ezáltal a kötőszövet strukturális változtatása (71). Egy 2014-ben lezárt tanulmány arról számolt be, hogy a hüvelyszárazság, a viszketés, a dysuria és a dyspareunia javulása a terápia utáni 12 hetes időszakban is fennmarad (72).

Ebben a tanulmányban 50 nő került beválogatásra, 84%-os volt az elégedettségi arány a lézer kezelés után. Ezenkívül a vizsgálati időszak alatt nem jelentek meg nem kívánatos mellékhatások. Megállapították, hogy a mikroablatív terápia jelentősen javította a páciensek életminőséget és a szexuális funkcióját. A nők 85% -a, akik korábban nem voltak szexuálisan aktívak a GSM tünetei miatt, visszatértek a normális szexuális élethez a terápiát követő 12 hétben.

2019-ben lezárt kettő tanulmány is bizonyította az urogenitalis tünetek javulását CO₂ lézeres kezelés után. Megállapításaik szerint legalább három hüvelyi mikroablatív

CO₂ lézeres kezelés jelentősen javítja a menopausa utáni medencefenék diszfunkcióval kapcsolatos vizelet és kismedencei prolapsus tüneteit (73-74).

3.1.6.6. Szintetikus szteroid

A tibolone szintetikus szteroidról azt találták, hogy nem csak javítja a VMI-t, hanem részben az androgén tulajdonságai révén növeli a nemi vágyat is, valamint a nocturia, vizeletinkontinencia fennállását is minimalizálja (75).

3.1.6.7. Oxytocin

Az oxytocint, egy hátsó hipofízis által felszabadított neuropeptidet szintén vizsgálták, mint a GSM terápiás lehetőségét. Egy Stockholmban végzett randomizált kettős vak kontrollós vizsgálatban a résztvevőknél az oxytocin gél alkalmazása után a hüvelyi hám normalizálódott. A kezelt páciensek a leginkább kellemetlen tünet jelentős javulásáról számoltak be, ezen kívül pedig a hüvely pH-ja az oxytocin használatával csökkent az endometrium számottevő növekedése nélkül (76).

3.1.6.8. Intravaginalis dehidroepiandroszteron

A dehidroepiandroszteron (azaz a prasteron) egy szteroid hormon közbülső termék az androgén és ösztrogén bioszintézis útvonalában. Egy nemrégiben randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált III. fázisú vizsgálatban a kutatók azt találták, hogy a 0,5% dehidroepiandroszteron napi intravaginalis alkalmazása növeli a superficiális sejtek százalékát és csökkenti a hüvelyi hámban lévő parabazális sejteket számát, csökkentve ezzel a hüvely pH-ját, valamint a szexuális fájdalmat. Az ígéretes új terapiaként további kutatásokra van szükség a dehidroepiandroszteron hosszú távú hatékonyságának és biztonságosságának felméréséhez (77).

3.1.6.9. Életmód változtatások

A stresszesökkentő terápia és a pszichológiai tanácsadás hasznos lehet a hüvelyszárazságban szenvedő nők számára. A dohányzás abbahagyása segíthet a tünetek enyhítésében. Végül, a lazább ruhák és lábbelik viselése javíthatja a légáramlást, gátolva a mikroorganizmusok szaporodását.

3.2. Cink

A cinket (Zn) a XIX. században fedezték fel (78), azonban további csaknem 100 évet kellett várni arra, hogy Prasad és munkatársai bebizonyítsák, hogy a cink nélkülözhetetlen az emberi élet számára (79).

A cink az emberi szervezet alapvető nyomeleme. Kulcsszerepet játszik a sejtfunkciókban, a rendellenes Zn homeosztázis számos egészségügyi problémát okozhat, ideértve a növekedési retardációt, immunhiányt, hypogonadizmust, valamint neuronális és szenzoros diszfunkciókat. A Zn homeosztázisát a Zn transzporterek, áteresztő csatornák és metalotioneinek szabályozzák. Jelátviteli molekulaként képes kommunikálni a sejtek között, konvertálni az extracelluláris ingereket intracelluláris szignálokká és szabályozni az intracelluláris eseményeket (80). Esszenciális nyomelemként számos fehérje szerkezeti alkotóeleme, beleértve a növekedési faktorokat, citokineket, receptorokat, enzimeket és a sejtek jelátviteli útjaihoz tartozó transzkripció faktorokat, melyeknek nélkülözhetetlen biológiai aktivitásukhoz (81,82).

Az egészséges felnőtt emberi test általában 2–4 gramm cinket tartalmaz (83). A test cink tartalékainak körülbelül 60% -a a vázizomban, 30% -a a csontban, 5% -a a májban és a bőrben, és a fennmaradó 2-3% pedig más szövetekben található (84). Emlősnél a cink plazmakoncentrációja 14 és 23 $\mu\text{mol} / \text{l}$ között mozog normál fiziológiai körülmények között, a szérumban a test teljes cinkkészletének csak 0,1% -át teszi ki, 80% -a albuminhoz kötött, míg 20% -a makroglobulinokhoz kötött fordul elő. (85,86).

Megfelelő napi cink bevitelre van szükség az egyensúlyi állapot eléréséhez. A napi szükséglet kielégítése érdekében az Egészségügyi Világszervezet a férfiak napi 9,4–10 mg, illetve a nők 6,5–7,1 mg napi cinkbevitelét javasolja (87).

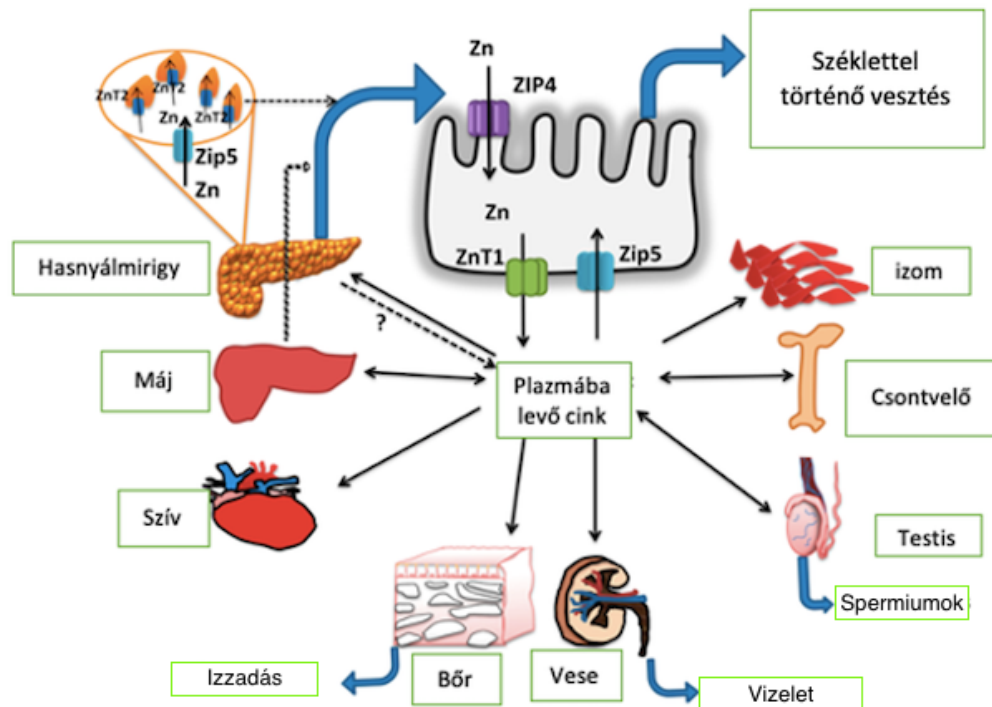
A cink széles körben elterjedt az élelmiszerekben. Mivel gyakorlatilag a cink nem szabad ionként jelenik meg, így biohasznosulása az emésztés mértékének függvénye. Az emésztés során a cink kötődik a bél lumenében lévő exogén és endogén alkotóelemekhez, ideértve a peptideket, aminosavakat, nukleinsavakat és más szerves savakat és szervetlen anionokat,

mint például a foszfát. Túlnyomó része a jejunumban szívódik fel, transzcelluláris folyamat által. Az abszorpciós kinetika telíthető, és a cink szint csökkenésével, növekszik a szállítási sebesség. Paracelluláris transzport is előfordulhat magas cinkbevitel esetén. A tranzitidő pedig olyan mértékben befolyásolja a felszívódás mértékét, hogy malabsorpciós szindrómák esetén a cink felszívódása csökken. A bélből a portális rendszeren keresztül történik a transzfer, a legutóbb felszívódott cink kötődik az albuminhoz.

Jelentős mennyiségű cink jut be a bélbe endogén forrásokból. A cink anyagcseréjének homeosztatikus szabályozását elsősorban az endogén tartalékok felszívódásának és szekréciójának egyensúlyával éri el a szervezet, bevonva az étrendi cinkbevitel által programozott adaptív mechanizmusokat (88).

Az emberben a cink kimerülésével csökkent az endogén cink kiválasztás, ami napi 1,3–4,6 mg, mind a hasnyálmirigy, mind a bélsejt kiválasztása során. Erős bizonyítékok arra utalnak, hogy a különböző szövetekben a cink transzporter fehérjék összehangoltan hatnak az ilyen alkalmazkodás elérésére, ám az emberekben nincs erre bizonyíték (89).

A cink a vékonybélből abszorbeálódik carrier-mediálta mechanizmusok révén. Felszívódása a koncentrációtól függ, valamint befolyásolhatja a test cink tartalék készlete is. Cinkhiányos egyéneknél növekszik a cink felszívódása, míg a magas szinttel rendelkezők esetében kevesebb a felszívódás. A duodenumban és a jejunumban az enterocytákba történő felszívódás után a cink bejut a portális rendszerbe, majd a szisztémás keringésen keresztül a test minden pontjára elér, ennek során a cink 70 százalékan kötődik az albuminhoz (90) (6.ábra).



4.ábra:

A cink felszívódás sematikus ábrája

Iron and Zinc Homeostasis and Interactions: Does Enteric Zinc Excretion Cross-Talk with
Intestinal Iron Absorption

Palsa Kondaiah, Puneeta Singh Yaduvanshi, Paul A Sharp, Raghu Pullakhandam 1,

Nutrients 2019, 11(8)

(magyarra fordított verzió)

3.2.1. Cink élettani szerepe a hüvelyfalban és az ECM

Számos betegség ismert, amelyek kapcsolatban állnak a hüvelyi extracelluláris mátrix (ECM) megváltozott összetételével. A medencefenék diszfunkciói (PFD), beleértve a medencei szervek prolapsát (POP) és a terheléses vizeletinkontinenciát (stressz inkontinencia), a hüvely ECM-jének jelentős változásaihoz vezetnek (91-94).

A hüvely elasztin- és kollagén termelése az idő múlásával jelentős változásokon megy keresztül, melyek gyakran a hüvelyszárazság és a szexuális diszfunkció tüneteit idézik elő a menopausában lévő nők jelentős részénél. Az ösztrogén kezelések, a pesszárriumok használta, valamint a rekonstruktív műtéteken kívül a nők számára korlátozott lehetőségek állnak rendelkezésre a hüvelyben és annak környékén a menopausa során bekövetkező változások leküzdésére.

A cinkről ismert, hogy sok metalloenzim fő alkotóeleme, és kritikus szerepet játszik a különféle kötőszövetek sebgyógyulásában, biológiai szintézisében és homeosztázisában. A cink a mátrix metalloproteinázok (MMP-k) és a prokollagén C-proteináz nélkülözhetetlen kofaktoraként funkcionál, ezzel hozzájárulva a kollagén szintézis metabolizmusához. Következésképpen a cinkhiány a különféle szervekben csökkent gyógyulási hajlamhoz vezet (95).

Állatkísérletek kimutatták, hogy ha az egereket cinkhiányos diétán tartják, akkor a hüvelyfal atrophíássá válik. Ezzel szemben, ha cink szupplementáció történik ugyanezen egereknél, akkor a hüvelyfal extracelluláris mátrixa (ECM) regenerálódik (96,97).

Emellett az emberekben a méh simaizom szövetek cink tartalma a menopausa alatt a legalacsonyabb, és az alacsony cinkszint szerepet játszhat az atrophikus változások kialakulásában is (98).

3.2.2. Cink típusai

A cink pótlás során, számos variáns áll rendelkezésre, melyek különböző formában hatnak az egészségre.

A cink-glükonát a glükonsav cink-só formáját tartalmazó étrend-kiegészítő. A cink, mint alapvető nyomelem, kulcsfontosságú számos biológiai folyamatban, antioxidánsként működik és erősíti az immunrendszert. Habár a hatásmechanizmus nem teljesen ismert, a cinkpótlás felhasználható a vírusok elleni immunitás növelésére is (99).

A cink-acetát a cink ecetsav sója. Egy 2016-ban lezárult metaanalízis alapján azt találták, hogy a cink-acetát tabletta szedése (> 75 mg cink naponta) segítheti az infekciók elleni küzdelmet. A tanulmány kiemelte, hogy tekintettel az esetleges káros mellékhatások alacsony kockázatára, a megfázásos betegeket arra kell ösztönözni, hogy a tünetek megjelenésétől számított 24 órán belül próbálják ki megfázásuk kezelésére a napi 100 mg elemi cinket meg nem haladó cink-acetát tabletták szedését (100).

A cink-szulfát a cink kénsavval alkotott sója, szulfátja. A cink-szulfát felhasználható helyileg és szisztémás formában számos dermatológiai rendellenesség kezelésében. A pattanások terápiájában hatékonysága a változatos eredmények ellenére talán továbbra is a legtöbbet tanulmányozott. Túladagolás esetén gyomor-bélrendszeri zavarok, illetve véres hasmenés fordulhat elő (101). A cink oxid gyulladáscsökkentő és antimikrobás hatású, elsősorban hintőporok és kenőcsök alapanyagaként használják.

3.2.3. Cink pótlás lehetőségei

A szervezet cink hiányának pótlása történhet vaginálisan vagy szisztémásan. A GSM tüneteinek nem hormonális kezelési lehetőségei a kenőanyagok (víz, szilikon vagy olaj alapú) és hidratálók. A nem hormonális, hosszú hatású hüvelyi hidratáló szerek rendszeres használata jelentősen javíthatja a hüvely szárazságának tüneteit és csökkentheti a hüvely pH-ját, de nem olyan hatékonyan, mint a hormonális kezelések (102-103).

Noha számos kenőanyag és hidratáló szer kapható kereskedelemben vény nélkül, nagyon kevés klinikai vizsgálatot végeztek biztonságosságuk és hatékonyságuk bemutatására (104).

Duzzeti és munkatársai vizsgálataik során a hidratálók és kenőanyagok biztonságosságát vizsgálták, eredményeik pedig rávilágítottak arra, hogy sok vízbázisú alapú gél hiperosmoláris, így pedig hámsejtkárosodáshoz és toxicitáshoz vezethet (105).

A hüvelyben történő alkalmazás – cink-tartalmú hüvelyi gélek formájában – egyszerű megoldása a cink szervezetbe történő juttatásának.

Fenyvesi és munkatársai kísérleteik során arra a következtetésre jutottak, hogy a cink tartalmú (20 mM) hüvelygélek nem voltak mérgezők a hüvely hámjára. A cink a hüvelyi gélből rapidan fel tud szabadulni, és a rekonstruált emberi hüvelyi hám cink permeabilitási értékei gyors permeációt mutattak a hüvelyi hámsejt rétegein keresztül. Mivel a cink szabadon felszabadulhat a gélből és felszívódhat a hüvelyi hámon keresztül, eljuthat a hüvely submucosalis részébe, és potenciálisan nemcsak a hámra, hanem a hüvely falának mélyebb rétegeire is jótékony hatással lehet (106,107).

A cink és más tápanyagok bevitelére vonatkozó ajánlásokat Dietary Reference Intakes-Food and Nutrition Board at the Institute of Medicine of the National Academies fogalmazott meg. A 19 évesnél idősebb nők ajánlott napi adagja 8 mg, a tolerálható felső beviteli szint pedig 40 mg. A maximális napi bevitel, az az adag, amely valószínűleg nem okoz káros egészségkárosító hatást.

4. Célkitűzések

A GSM a menopausában lévő nők, mintegy 40-57%-t érinti és nagymértékben befolyásolja az életminőséget, valamint a szexuális életet, funkciót. Terápiájában első sorban az ösztrogén kezelések, a különféle hüvelyi gélek használata, valamint az utóbbi pár évben a CO₂ lézeres kezelések terjedtek el. Előző tanulmányokból ismert, hogy a cinknek jótékony hatása lehet a hüvely ECM-nak regenerálódásában, így az atrophia kezelésében is. A hüvelyben végbemenő változásokat legpontosabban teljes hüvelyfal vastagságát érintő mintavétellel vagy hüvelyfali biopsiával lehet monitorozni, azonban ezek a módszerek invazívak és etikai szempontból megkérdőjelezhetők egy tanulmány során, mivel a beteg számára nemcsak kellemetlenek, hanem fájdalmasak is a vizsgálatok. A cervicovaginalis lavage-ból (CVL) nyert információkat széles körben használják a hüvelyben bekövetkező változások vizsgálatára. Sikerrel alkalmazták számos vírusos patogén kimutatására, úgymint HIV, HSV, CMV.

Hipotézisünk szerint a CVL-ben mért cink szintek jól korrelálnak a GSM/VVA meglétével vagy hiányával és a CVL cink szint egy új lehetséges vizsgálati eljárást jelenthet a hüvelyi atrophia kimutatására. Elsődleges célkitűzésünk tehát a CVL-ben mért cink szintek és a menopausalis státusz, valamint a CVL-ben mért cink szintek és a GSM/VVA megléte közötti lehetséges összefüggés feltárása volt.

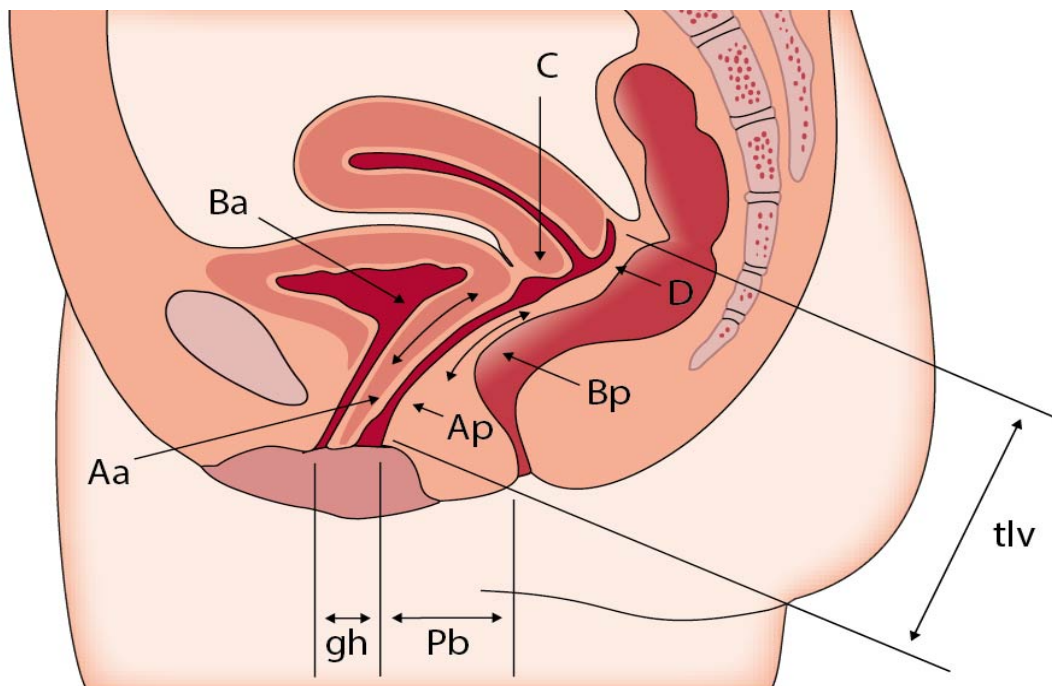
A cink pótlása orális és vaginális utakon is lehetséges, ugyanakkor az orálisan szedett cink hüvelyben történő megjelenéséről igen szegényes irodalmi adatokkal rendelkezünk. Második hipotézisünk szerint az orálisan szedett cink mind pre- mind postmenopausában emelheti a CVL cink szintjét. Ennek megfelelően vizsgálataink második szakaszában orális cink pótlás előtt és azt követően vizsgálatuk a CVL cink szintjét.

5. Beteganyagok és módszerek

5.1. Beteganyagok és módszerek- CVL vizsgálata a hüvelyi atrophiaában

Prospektív kohorsz vizsgálatot végeztünk 2017. márciusa és 2018. szeptembere között a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán. A beválogatási kritériumok között szerepelt a hüvelyszárazság jelenléte vagy hiánya, valamint a hajlandóság a kutatásban való részvételre. Kizárási kritérium volt a terhesség, a hormonterápia (helyi vagy szisztémás) az elmúlt 6 hónapban, a recept nélküli hüvelykészítmények nemrégiben történt használata, hüvelyi fertőzés jelenléte, a vizelet vagy széklet-inkontinencia, a >2 stádiumú kismedencei prolapsus jelenléte (POP-Q szerint, lásd később) vagy bármilyen betegség, amely zavarhatja a vizsgálati protokollt. Vizsgálatainkat az Egészségügyi Tudományos és Kutatásetikai Bizottság 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 más körülmény miatt megszakított vizsgálat nem fordult elő.

A nagyobb fokú kismedencei süllyedést kizáró POP-Q vizsgálatot a Nemzetközi Kontinencia Társaság ajánlása alapján végeztük. A POP-Q státuszt a genitáliák és a hüvely fizikális vizsgálata alapján lehet felállítani. Hat pont leírása szükséges a hüvelyben, kettő pont a mellső hüvelyfalról, kettő pont az apikális régióról és kettő pont a hátsó hüvelyfalról. A mérések során a hymenális gyűrűt tekintjük a viszonyítási síknak. Amennyiben a meghatározott pont proximálisan helyezkedik el, azaz a hymenális gyűrű felett, a kapott számértéket negatív előjellel jelöljük, míg, ha distálisan helyezkedik el, vagyis a hymenális gyűrű alatt, pozitív előjelet használunk.



5. ábra

POP-Q rendszer

(Bump RC, Mattiasson A, Bo K., et. al.- The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction Am.J. Obstet.Gynecol. 1996 175:10-17)

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

4.táblázat

5. ábrán szereplő POP-Q rendszerben használatos rövidítések magyarázata

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

5.táblázat

POP stádium beosztása

Az előzményi adatok áttekintése után kizárásra kerültek azon nők is, akiknek előzményében volt cink- vagy rézhiány. Változó koron átesettnek tekintettük azokat a pácienseket, akiknek 12 egymást követő hónapban nem volt menstruációjuk, minden egyéb nyilvánvaló ok nélkül, valamint a laborjaikban megemelkedett follikulus-stimuláló hormon szint (legalább 30mIU / ml vagy magasabb) volt látható.

A tanulmányba bevont nők részletes kismencedei vizsgálaton estek át, hüvelyfali citológiát végeztünk, a CVL-t pedig standardizált módon gyűjtöttük össze (lásd később). Meghatározásra került a VMI és a VAS érték. A demográfiai és a releváns klinikai információkat, prospektív módon rögzítettük és egy erre dedikált, külön adatbázisban tároltuk. Minden páciens írásbeli hozzájárulást írt alá, mielőtt részt vesz a kutatásunkban. A laboratóriumi méréseket (CVL cink szint és citológia) független laboratóriumban végezték, a klinikai adatok ismerete nélkül.

5.1.1. CVL gyűjtése

A hüvelyi vizsgálatokat minden esetben műanyag spekulummal végeztük, amely nem tartalmaz cinket vagy rezet, ezzel is minimalizálva a külső ágensek behatását a mintára. A cervicovaginalis lavage-t úgy gyűjtöttük össze, hogy a méhnyakat és a hüvely falakat 10 ml normál steril sóoldattal mostuk, majd az összegyűjtött folyadékot műanyag fecskendővel összegyűjtöttük. A mosófolyadékot 60 másodpercig, műanyag fecskendővel fecskendeztük a hüvely falára és a méhnyakra, majd három egymást követő aspirációt végeztünk. A mosófolyadék teljes mennyiségét fecskendővel történő szívással nyertük ki a hátsó fornixból. A CVL mintákat összegyűjtöttük és az analízisig -80°C -on tároltuk.

5.1.2. Vizuális Analóg Skála (VAS)

A résztvevők 10 fokozatú vizuális analóg skálán (VAS) számoltak be hüvelyi tüneteik intenzitásáról. Értékelniük kellett a GSM tüneteit: a hüvelyszárazságot, a fájdalmat, égő-viszkető érzést, a dyspareuniát és dysuriát.

A skála bal végpontja a tünetek teljes hiányát jelezte (0), míg a jobb a lehető legerősebb, legrosszabb tüneteket. A VAS-pontszámot az értékek összeadásával határoztuk meg.

5.1.3. Vaginal Health Index (VHI)

A hüvelyi egészség index (Vaginal Health Index - VHI) az alábbi tulajdonságokra adott pontszámok összességéből adódik össze: elaszticitás, folyadék szekréció, pH-, az epiteliális nyálkahártya épsége, valamint nedvesség. Az egyes alkotóelemeket 1 (legrosszabb) és 5 (legjobb) skálán pontoztuk. Minél alacsonyabb volt a pontszám, annál súlyosabb atrophíát jelzett.

5.1.4 Hüvelyi citológia

A hüvelyi kenetmintákat az oldalsó hüvelyfal középső harmadának egyetlen kaparásával, spatula segítségével gyűjtöttük össze. Mintánként 200 sejt került elemzésre, melyeket egy független citopatológus vizsgált. Meghatároztuk a parabazális (P), az intermedier (I) és a szuperficiális (S) sejtek számát, majd ezeket az értékeket szoroztuk meg 0, 0,5 és 1,0-gyel. Meseils szerint meghatároztuk a vaginal maturation value-t (VMV).

A kenetben található P-sejtek és az I-sejtek megnövekedett százalékos aránya, arra utalt, hogy csökkent az ösztrogénszint. 0 és 49 közötti VMV-értékek alacsony ösztrogénhatást jeleztek, összhangban a hüvelyi atrophíával, tehát amennyiben a VMV kevesebb, mint 50 volt atrophiasnak tekintettük a mintát.

5.1.5. Minták előkezelése

A hüvelyi folyadékminták nagy mennyiségű szerves anyagot tartalmaztak, melyek befolyásolták volna az elemzést, így a minták előkezelésére volt szükség. Az 5 ml folyadékmintákat veszteség nélkül üvegpoharakba vittük át a tároló tesztcsöveknek 2 ml koncentrált salétromsavval történő kimosásával. A mintákat szárazra melegítettük egy elektromos főzőlapon, és újabb 4 ml 65% (m/m) salétromsavat adtunk hozzá a folyadékminták nedves emésztéséhez. Ezután szárazra hevítéssel melegítettük a mintákat, majd veszteség nélkül műanyag kémcsövekbe helyeztük a mintát, ahol 10 ml-re hígítottuk ultra tiszta vízben készített 0,1 M salétromsavval.

A savak tisztaságát olyan vak minták emésztésével ellenőriztük, amelyek csak a vegyi anyagokat tartalmazták, de nem tartalmaztak mintákat. Az összes mintát polipropilén csövekben tartottuk, hígítottuk és 48 °C-on hűtőszekrényben tároltuk a mérésig.

5.1.6. Minta analízis

A CVL elemi vizsgálatát induktív kapcsolású plazma optikai emissziós spektrometriával végeztük (ICP-OES 5100, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA).

Az atomspektroszkópiás módszerek 70-80 elem minőségi és nagy analitikai érzékenységű mennyiségi meghatározására alkalmas műszeres analitikai eljárások. Általánosságban elmondható, hogy a mintában jelenlevő vizsgálni kívánt elemet szabad atomokká alakítjuk. A szabad atomok létrehozhatók különböző hőmérsékletű lángokkal, elektromos ívvel, szikrával, egyenáramú, induktív vagy kapacitív csatolású plazmával, illetve nagy hőmérsékletű grafitcsőben. Aszerint, hogy a szabad atomok minőségéről és mennyiségéről hogyan szerzünk adatokat, beszélünk atomemissziós (AES), atomabszorpció (AAS) és atomfluoreszcens (AFS) módszerekről.

Az atomemissziós spektrometriában termikus vagy elektromos energia segítségével a vizsgált elem gerjesztett atomjait (gerjesztett ionjait) állítjuk elő. E gerjesztett atomok által kisugárzott fény színekéből a jellemző hullámhosszok alapján állapítjuk meg az adott elem minőségét (minőségi elemzés). Az elem adott hullámhosszágú színekvonalának relatív intenzitásából (I_{rel}) pedig annak (c) koncentrációját határozzuk meg (mennyiségi elemzés). A mért jel és a koncentráció közötti általános összefüggést a Scheibe-Lomakin egyenlet írja le.

5.1.6.1. Induktív csatolású atom emissziós spektrometria

Az induktív csatolású plazma atomemissziós spektrometria (ICP-AES) a legmodernebb műszeres analitikai módszerek közé tartozik. Az ICP gyorsasága és csekély zavaró hatása miatt, ideális analitikai rendszerek, kémiai elemek, vizes és nem vizes oldatokból történő meghatározására. Az ICP-AES módszer jól automatizálható, az automata minta váltós, számítógép vezérelt elemző rendszerek percenként képesek egy-egy oldat mintából (kb. 2 cm³) 20-50 elemre minőségi és mennyiségi elemzést elvégezni. Kimutatási határa 10 – 10

% ($\mu\text{g}/\text{cm} - \mu\text{g}/\text{dm}$). Az egyetlen hitelesítő görbével átfogható dinamikus koncentráció tartomány 5-6 nagyságrend.

A készülék nagyfrekvenciás (20-50 MHz) generátorból, nagy- feszültségű (5-15 kV) egyenirányító egységből, víz- vagy léghűtésű triódából és egy rezgőkörből áll. A 2-3 menetből álló indukciós tekercs ezüst bevonattal ellátott rézcsőből készült. A tekercs tengelyében helyezkedik el a kvarc csövekből felépített égő, melynek külső átmérője 2–3 cm. A generátor bemenő teljesítménye 2 kW (ez megfelel egy kisebb TV-adó teljesítményének, a fényforrásban felszabaduló (kimenő) teljesítmény átlagosan 0,7 kW és szabályozható.

A kisülés a nagyfrekvenciás erőter létesítése után úgy indul, hogy a kvarccső végére kisteljesítményű szikrakisülést irányítanak (Tesla-szíkra), mely az argont ionizálja. Az ionok és elektronok oszcillálása és ütközése 6-8000 K hőmérsékletet alakít ki az ábrán szaggatott vonallal jelölt kisülés kerülete mentén. A plazma belső része valamivel kisebb hőmérsékletű (pontosított rész), melybe a mintaoldat porlasztásával előállított aeroszolt juttatjuk. A folytonos vonallal jelölt plazmaköpenynek az ábrán nyilakkal jelölt részét használjuk fel az emissziós észleléshez, melynek 5-7000 K hőmérséklete kedvező a fématomok és néhány nemfém (S, P, As, Se, C) atomjainak, illetve egyszeres töltésű fémionok gerjesztéséhez.

A belső csövön felfelé áramló argongáz 1-2 mm átmérőjű alagutat „fűr” magának a plazmán át anélkül, hogy annak stabilitását megbontaná. Ennek az a jelentősége, hogy ez a gázáram aeroszol alakjában a plazmába juttatja a mintát. Az aeroszol viszonylag hosszú (kb. 1 ms) ideig tartózkodik az 5000 K hőmérsékletű alagútban, így igen nagy az atomizációs fok, különösen pedig az ionizációs fok.

Tanulmányunk során (SPECTROFLAME gyártmányú) ICP-spektrométerrel a plazma fényét közvetlenül egy vákuum polikromátorba képéztük le, argon gáz öblítésű fényúton keresztül, hogy a rövid hullámhosszágú (165-200 nm) színekpvonalak levegőben történő elnyelődését megakadályozzuk. A plazma körül elhelyezett száloptikák vezetik a fényt további három egymástól független polikromátorba és egy monokromátorba. A monokromátor lehetővé teszi tetszőlegesen kiválasztott elemek színekpvonalainak mérését,

szélesebb (1-10 nm) spektrum- tartományok vizsgálatát. A négy polikromátorban 25 elem csatornája foglal helyet, melyek szimultán mérhetőek.

A fényjelet fotoelektron sokszorozó alakítja elektromos jellé, az adatok gyűjtését és feldolgozását számítógép vezérli.

ICP-vel kb. 70 elem határozható meg egyetlen mintából, főkomponensek és nyomszennyezők egyszerre is vizsgálhatók. A módszer pontossága igen jó, önabszorpció és más hasonló hibaforrás nem lép fel, így az analitikai görbe 4-6 koncentráció-nagyságrenden belül egyenes.

5.1.7. Adatok statisztikai elemzése

Vizsgálataink során minden esetben a folyamatos változók normalitását grafikus ábrák segítségével vizsgáltuk. A folyamatos változók esetén az átlag és standard deviáció (SD) került meghatározásra. Elvégeztük a Student t-tesztet (paraméteres adatokhoz) és párosított t-tesztet a cink-kiegészítés összehasonlítása előtt és után. A szérum nyomelem-koncentrációi és a CVL közötti összefüggéseket a Pearson-korrelációs együttható alkalmazásával értékeltük. A különbségeket akkor tekintettük szignifikánsnak, ha a P értéke 0,05 alatt volt. Az összes statisztikai elemzést az SAS 9.4 statisztikai szoftver (SAS Institute Inc., NC, USA) segítségével végeztük.

5.2. Beteganyagok és módszerek - Orális cink szupplementáció

A Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Urogynekológiai szakrendelésén prospektív intervenciós kohorsz tanulmányt végeztünk 2017 márciusa és 2018 szeptembere között. Vizsgálatainkat 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. A tanulmányba 18 évesnél idősebb nőket válogattunk be. A kizárási kritériumok voltak: a terhesség, a hormonterápia (helyi vagy szisztémás), a recept nélküli hüvelyi termékek nemrégiben történt használata, hüvelyi fertőzés, szexuális aktivitás az elmúlt 48 órában, citológiai atypia, dysmenorrhea, medencei szervek prolapsusa (POP-Q> 2 std.), súlyos vizelet- vagy széklet-inkontinencia, vagy bármilyen betegség, amely zavarja a vizsgálati protokollt. Azok a páciensek is kizárásra kerültek, akiknek az anamnézisében cink- vagy rézhiány volt. A menopausa csoportba az került, akinek legalább 12 egymást követő hónapban nem volt menstruációja minden egyéb nyilvánvaló ok nélkül, vagy megemelkedett 30 mIU / ml sérum feletti folliculus stimuláló hormon (FSH) szintet mértünk, vagy korábban mindkét petefészek műtéti eltávolítását történt. A hüvelyi citológiát és a CVL-t standardizált módon gyűjtöttük össze, részletes nőgyógyászati vizsgálat után. Szérummintákat vettünk a cink- és rézszint mérésére. A résztvevőket arra kértük, hogy napi 30 mg cink tablettát szedjenek, cink-acetát és cink-glükonát formájában két hétig [20 mg cink-acetát (BioCo Hungary Kft, Budapest, Magyarország) és 10 mg cink-glükonát (Jamieson Laboratories), Ontario, Kanada)]. A két hét terápiás időszak befejezése után a pácienseket arra kértük, hogy ismét jelentkezzenek nőgyógyászati vizsgálat, hüvelyfali citológia és CVL elvégzése céljából. A demográfiai és releváns klinikai információkat prospektív módon rögzítettük és egy erre dedikált, külön adatbázisban tároltuk.

5.2.1. Minták előkészítése-Analízise

Csakúgy, mint a CVL cink szintjének mérése során a minták előkészítésére volt szükség, melyet a korábban részletezett módon végeztünk el, majd a minták elemi elemzését induktív kapcsolású plazma optikai emissziós spektrometriával végeztük a korábbi fejezetekben részletezett módon, mely után az adatok statisztikai elemzését végeztünk el.

6. Eredmények

6.1. Eredmények- CVL vizsgálata a hüvelyi atrophiaában

Vizsgálataink első szakaszában arra kerestük a választ, hogy a cervicovaginalis lavage során nyert minták cink szintje összefüggést mutat-e a hüvelyi atrophiaával. Az 1. táblázat foglalja össze a vizsgálatba bevont nők demográfiai és klinikai adatait.

120 nő került beválogatásra, a kiválasztott résztvevők átlagos életkora 54 ± 13 év volt. A páciensek közül 68% (82 fő) volt menopausában, az előzményi terhességek, illetve szülések mediánja pedig 2 volt. A VAS totál pontszáma 14 ± 14 volt a CVL gyűjtése előtt. A résztvevő nők közül 62 % (74 fő) számolt be hüvelyszárazságról, az átlagos hüvelyi szárazsági érték pedig 4 ± 4 volt. 37 (31%) nőnél volt kimutatható a hüvely atrophia jelenléte, ezeknek a pácienseknek a VMI kevesebb mint, 50 volt. Az átlagos VHI 15 ± 6 , míg az átlagos CVL cinkszint $0,10 \text{ ml / L} \pm 0,10$ volt.

	(N=120)
Kor (évek, átlag $\pm$ SD)	54 $\pm$ 13
Terhességek száma (átlag, tartomány)	2 (0-15)
Szülések száma (átlag, tartomány)	2 (0-5)
Menopausa (N, %)	82, 68
Vizuális Analóg Skála összesített pontszáma (átlag $\pm$ SD)	14 $\pm$ 14
Hüvelyi szárazság Score (átlag $\pm$ SD)	4 $\pm$ 4
Hüvelyi szárazság (N, %)	74, 62
Hüvelyi atrophia (VMI <50) (N, %)	37, 31
Vaginal Health Index (átlag $\pm$ SD)	15 $\pm$ 6
Cervicovaginal lavage cink szintje (mg/L, átlag $\pm$ SD)	0.10 $\pm$ 0.10

6.táblázat:

A CVL cink mérésére irányuló vizsgálatba beválogatott nők demográfiai és klinikai jellemzői.

A statisztikai elemzés során szignifikáns különbségeket találtunk a CVL cink szintje a korcsoportok, a menopausális státusz, a hüvelyszárazság jelenléte és a hüvelyi atrophia (VMV kevesebb mint 50) között (2. táblázat). A korrelációs elemzésben mérsékelten pozitív korrelációt találtunk a VMV és a CVL cink szintjei között is ($r=0,495$, P -érték<0,01). A többváltozós regressziós modellben azonban az összes szignifikáns tényezőt is figyelembe véve, csak a hüvelyi atrophia volt szignifikáns (P érték=0,02) (2. táblázat).

Mindezek alapján elmondható, hogy a többváltozós regressziós modellünk szignifikáns összefüggést tárt fel a hüvelyi atrophia (VMV <50) és a CVL cinkszint között.

	Igen	Nen	P-érték
Kor (>51 év)	0.05±0.80	0.10±0.78	<0.01
Változókor	0.05±0.76	0.11±0.81	<0.01
Visual Analog Score (Total score > 8)	0.06±0.85	0.06±0.92	0.62
Hüvelyi Atrophia (Vaginal Maturation Value < 50)	0.04±0.74	0.09±0.84	<0.01
Hüvelyi Szárazság	0.06±0.81	0.09±0.85	0.04

7.táblázat:

A CVL cink szintjének egyváltozós elemzése (mg/L)

6.2. Eredmények - Orális cink szupplementáció

Prospektív intervenciós kohorsz vizsgálatunkba tizenkét premenopausás és tíz postmenopausális nő került bevonásra, jelentős nőgyógyászati patológia nélkül. A változó kor előtt álló csoportban az átlagos életkor 35 ± 7 év volt, míg a változó koron átesett csoportban 60 ± 3 év volt. A klinikai és demográfiai változók a 3. táblázatban foglaltuk össze. A postmenopausális csoportban a nők szignifikánsan idősebbek voltak, mint a premenopausális csoportba bevont résztvevők. (átlag $\pm$ SD, évek, 60 ± 3 vs. 35 ± 7 , $P < 0,01$). Mind a hüvelyi egészségi mutató (VHI), mind a hüvelyi érési értékek (VMV) szignifikánsan magasabbak voltak a premenopausális nőknél, mint a postmenopausában lévőknél a cink pótlás előtt és után (3. táblázat). A premenopausális csoportban a VHI a kezelés előtt 23 ± 2 volt, míg a kezelés után szintén 23 ± 2 . A VMV ugyanebben a csoportban 58 ± 6 volt a kezelés előtt, míg a kezelés után 61 ± 12 . A postmenopausális csoportban a VHI értéke 11 ± 5 volt, míg a kezelés után 13 ± 4 . A VMV 26 ± 24 volt a változó koron átesett páciensek körében a kezelés előtt, míg a kezelést követően 27 ± 20 . Az adatokból egyértelműen látható, hogy szignifikáns különbség nincs a VHI vagy a VMV értékei között egyik csoportban sem, a cink szupplementáció előtt és után.

A szérum cink-szint szignifikánsan emelkedett volt, mind a premenopausában, mind a postmenopausális csoportban (átlag $\pm$ SD, mg / L, $0,88 \pm 0,17$ vs. $1,06 \pm 0,23$, $P < 0,01$ és $0,83 \pm 0,24$ vs. $0,96 \pm 0,33$, $P < 0,01$) kéthetes napi orális cinkpótlás után. A CVL cink-szintje szignifikánsan szintén magasabb volt a premenopausális csoportban, mint a postmenopausális csoportban a tanulmány előtt és után (átlag $\pm$ SD, mg / L, $0,13 \pm 0,05$ vs. $0,06 \pm 0,04$, $P < 0,01$ és $0,10 \pm 0,03$ vs. $0,05 \pm 0,01$, $P < 0,01$), de a cinkpótlás egyik csoportban sem volt szignifikáns hatással a CVL cink szintre. Összeségében tehát elmondható, hogy a két hétig orálisan pótolta napi 30 mg cink nem növelte jelentősen a CVL cinkszintjét annak ellenére, hogy a szérum cinkszintje jelentősen megemelkedett. A CVL cinkszintje szignifikánsan magasabb volt a premenopausás nőknél, mint a postmenopausában, de a rézsínt hasonló volt. A CVL cinkszintje 15-20-szor magasabb volt, mint a CVL réz szintje.

	Premenopausális csoport n=12			Postmenopausális csoport n=10				
	Kezelés előtt	Kezelés után	p	Kezelés előtt	Kezelés után	p	p- érték*	p- érték#
Kor (év, átlag ± SD)	35±7		N/A	60±3		N/A	<0.01	
Előzményi terhességek száma (átlag, tartomány)	1 (0-6)		N/A	2 (0-3)		N/A	0.87	
Előzményi szülések száma (átlag, tartománya)	2 (0-3)		N/A	2 (0-3)		N/A	0.12	
Cervicovaginal lavage cink szintje (mg/L, átlag ± SD)	0.13±0.05	0.10±0.03	0.16	0.06±0.04	0.05±0.01	0.18	0.01	<0.01
Szérum cink szintje (mg/L, átlag ± SD)	0.88±0.17	1.06±0.23	<0.01	0.83±0.24	0.96±0.33	<0.01	0.55	0.49
Cervicovaginal lavage réz szintje (mg/L, átlag ± SD)	0.009±0.01	0.004±0.003	0.97	0.004±0.006	0.003±0.002	0.62	0.30	0.36
Szérum réz szintje (mg/L, átlag ± SD)	0.90±0.13	0.91±0.13	0.76	0.86±0.17	0.85±0.16	0.68	0.57	0.37
Hüvelyi maturációs érték (VMV) (átlag ± SD)	58±6	61±12	0.17	26±24	27±20	0.95	<0.01	<0.01
Hüvelyi egészség index (VHI) (átlag ± SD)	23±2	23±2	0.34	11±5	13±4	0.46	<0.01	<0.01

8.Táblázat

Demográfiai és klinikai adatok-cink szupplementáció

* Premenopausális csoport vs. postmenopausális csoport cinkkiegészítés előtt.

Premenopausális csoport vs. postmenopausális csoport cinkpótlás után.

7. Megbeszélés

A menopausalis genitourinális szindróma (GSM, Genitourinary Syndrome of Menopause) vagy korábbi nevén vulvovaginalis atrophia (VVA) a középkorú nők mintegy felét érintheti. A GSM/VVA-át először Portman és Gass definiálta az ösztrogén és más szteroid hormonok csökkenő szintjei miatt kialakuló szindrómaként. 2014-ben az Észak-Amerikai Menopauza Társaság (NAMS, North American Menopause Society) a korábban elsősorban vulvovaginalis atrophiaként ismert tünetegyüttes nomenklatúráját megváltoztatta és javaslatuk alapján a menopausalis genitourinális szindróma (GSM, Genitourinary Syndrome of Menopause) megnevezés került bevezetésre.

A VVA a GSM része, amelynek során a hüvelyfal atrophiaja olyan tünetekhez vezet, amelyek jelentős hatással lehetnek az életminőségre és a szexuális egészségre. A kezeletlen tünetek, mint a hüvelyi fájdalom, szárazság és égő, viszkető érzés, a rugalmasság csökkenése az idő előrehaladtával súlyosbodnak az érintett betegcsoportban.

A GSM kialakulásáért a változó kor után jelentkező ösztrogén hiány felelős, mely a vulvában, illetve a hüvelyben morfológiai és szekréciós természetű változásokat indít meg melyek következtében csökken a vérellátás, a lubricacio és az elaszticitás, valamint a glikogéntermelés. Menopausának nevezzük azt az időszakot, amikor az utolsó havi vérzést követő 12 hónapon belül nem jelentkezik újabb vérzés, egyéb patológiás eltérés pedig nem áll a háttérben. A változó kor átlagosan 47,5 év körül következik be, azonban nem ritkán tolódik ki 52-53 éves korig.

A GSM/VVA tünetei a menopausában bekövetkező morfológiai és szekréciós változások következményeként alakulnak ki, az ösztrogénszint csökkenése miatt. A csökkenő vérellátás a rugalmasság romlásához vezet, míg a glikogén-tartalom csökkenése hátrányosan befolyásolja a hüvelyfal hámját, ezáltal kedvezőtlen irányba befolyásolja a hüvely flóráját, következményesen alkalikus irányba tolja el a hüvelyi pH-t.

A GSM incidenciája a változó kor után 40-57%, a tünetek előfordulásának gyakorisága azonban széles határok között mozog. A hüvelyi szárazság megléte 27-55% között változik;

az érintettek 40–77%-a számol be dyspareuriáról, 6-37%-nál pedig egyéb urológiai jellegű tünetek és hüvelyi panaszok (égő-viszkető érzés, hüvelyi folyás) fordulnak elő.

A VVA/GSM diagnózisa az anamnézis felvételén és klinikai vizsgálatokon alapul. Számos pontrendszer áll rendelkezésre a női urogenitális egészség meghatározására (pl. VHI). A hüvelyfali biopsia a legközvetlenebb módszer a hüvelyfal változásainak vizsgálatára; ez azonban invazív, így kutatási célra történő alkalmazása etikailag is aggályos. A biopsia invazivitása miatt a hüvelyfal citológiai vizsgálatát használják az atrophia objektív vizsgálatára mind a kutatás, mind a klinikai gyakorlat során. Meisels vezette be a vaginal maturation value-t (VMV), a hüvelyi atrophia objektív mérésére. Az 50 alatti VMV érték alacsony ösztrogénhatást jelez, amely megfelel a hüvely atrophijának. 65-100 közötti érték kielégítő ösztrogén hatást, míg 50-64 között pedig közepes az ösztrogén hatás jelez. Ezen módszer mellett nincs más megbízható és egyszerűen alkalmazható marker a VVA laboratóriumi diagnosztizálására.

A GSM/VVA kezelése a tünetek súlyosságától függően változik. Enyhébb tünetek esetén az életmódváltoztatás és a vénnyel nélkül kapható készítmények (síkósítók, hidratálók) eredményesen alkalmazhatók. A nem hormonális, hosszú hatású hüvelyi hidratáló szerek rendszeres használata jelentősen javíthatja a hüvelyszárazság tüneteit, csökkentheti a hüvely pH-ját a menopausa előtti szintre, azonban nem olyan hatékonyan, mint a hormonális kezelések (108, 109, 110).

Bár számos síkósító és hidratáló szer kapható kereskedelmi forgalomban, rendkívül kevés klinikai vizsgálatot végeztek a biztonságosságuk és a hatékonyságuk bemutatására (105).

Egy tanulmányban, amely a hidratálók és síkósító biztonságosságát vizsgálta, a szerzők megállapították, hogy sok vízalapú gél hipermozoláris, és hámsejt károsodáshoz és toxicitáshoz vezethet (105). Közepesen súlyos és súlyos tünetek esetén az ösztrogén terápia (ET) a legsikeresebb kezelési lehetőség (111). Mind a szisztémás, mind a vaginálisan alkalmazott formák hatékonyan javítják a GSM/VVA tüneteit. A hormonterápia azonban

csak akkor alkalmazható, ha az összes kockázati tényezőt kizárták, mivel a magas ösztrogénszint miatt az endometrium karcinóma kialakulásának kockázata emelkedett.

A cink az egyik leggyakoribb nyomelem az emberi testben. Számos metalloenzim fő alkotóeleme, és kritikus szerepet játszik a sebgyógyulásban, a bioszintézisben és a különböző kötőszövetek homeosztázisában. A cinknek kiemelt élettani szerepe van a kollagén metabolizmusában, és a cink hiánya számos szerv gyógyhajlamának csökkenését eredményezi (96). A cink carrier-mediált hordozók révén szívódik fel a vékonybélből (112). Miután felszívódott, a duodenumban és a jejunumban lévő enterocitákba jut, majd a portális rendszeren keresztül a szisztémás keringésbe, ahol 70% -a kötődik az albuminhoz (113, 114).

Állatkísérletek kimutatták, hogy a cink jótékonyan befolyásolja a hüvelyfal extracelluláris mátrixát (ECM). A bivalyokban a plazma cinkkoncentrációja szignifikánsan alacsonyabb azoknál az állatoknál, akiknél antepartum hüvelyi prolapsus van, a normális vemhes bivalyokhoz képest (115). A cinkhiányos táplálékkal táplált egerek hüvelyének szövettani és hisztó-kémiai képei hasonlítanak a petefészek-eltávolításon átesett állatokéhoz Ex-vivo körülmények között Takács és munkatársai képesek voltak cink-szulfáttal jelentősen stimulálni a hüvelyi simaizomsejtek elasztin termelését (98, 106). Takács és munkatársai 2019-ben megjelent tanulmányukban a cink tartalmú hüvelyi hidratáló gél hatását vizsgálták a postmenopausális vulvovaginális tünetekre. Vizsgálataik során bizonyították, hogy a cinktartalmú hüvelyi hidratáló gél jelentős mellékhatások nélkül javítja a menopausa utáni vulvovaginális tüneteit (116).

A hüvelyben végbemenő változásokat legpontosabban teljes hüvelyfal vastagságát érintő mintavétellel vagy hüvelyfali biopsiával lehet monitorozni, azonban ezek a módszerek invazívak és etikai szempontból megkérdőjelezhetők egy tanulmány során, mivel a beteg számára nemcsak kellemetlenek, hanem fájdalmasak is a vizsgálatok. A cervicovaginális lavage-ból (CVL) nyert információkat széles körben használják a hüvelyben bekövetkező változások vizsgálatára. Sikeresen alkalmazták, számos vírusos patogén kimutatására, úgymint HIV, HSV, CMV. A CVL jelentős előnyt biztosít, hiszen nem csak a hüvely egy

meghatározott területéről ad információt, mint a biopsia, hanem a lavage segítségével a teljes hüvelyfal nyálkahártyájáról kaphatunk információkat. A lavege gyűjtése biztonságos, egyszerű és nem invazív eljárás, amely a hüvelyi vizsgálat során könnyen elvégezhető. A vizsgálat során a nyálkahártya felületének valamennyi összetevőjéről információt nyerhetünk, beleértve a kismolekulákat, az extracelluláris anyagokat, peptideket, sejteket és nyomelemeket.

Hipotézisünk szerint a CVL-ben mért cink szintek jól korrelálnak a GSM/VVA meglétével vagy hiányával és a CVL cink szint egy új lehetséges vizsgálati eljárást jelenthet a hüvelyi atrophia kimutatására. Elsődleges célkitűzésünk tehát a CVL-ben mért cink szintek és a menopausális státusz, valamint a CVL-ben mért cink szintek és a GSM/VVA megléte közötti lehetséges összefüggés feltárása volt. Prospektív kohorsz tanulmányunkba 120 páciens került bevonásra. A résztvevők 68 % volt menopausában, 62%-uk számolt be hüvelyi szárazságról a vizsgálatunk során. Minden résztvevő esetén megállapítottuk a VHI-t (vaginal health index), mely egy olyan objektív vizsgáló módszer, mely a hüvely állapotát öt jellemző alapján méri fel. Ezek az elaszticitás, folyadék szekretáló képesség, hüvelyi pH, az epithelialis mucosa állapota, valamint a hüvelyi nedvesség. Ezek alapján a résztvevők 31 %-nál állapítottunk meg hüvelyi atrophíát. Meghatároztuk a VAS-t (vizuális analóg skála), mely során a páciensek egy 10 fokozatú skálán számoltak be hüvelyi tüneteik intenzitásáról. A skála bal végpontja a tünetek teljes hiányát jelezte (0), míg a jobb a lehető legerősebb, legrosszabb tüneteket. A bevont nők részletes kismencedei vizsgálaton estek át, hüvelyi citológiát végeztünk, a CVL cink koncentrációját pedig kvantitatív módon határoztuk meg a mintákból, 5 pontos kalibrációval, induktívan kapcsolt plazma optikai emissziós spektrometriával. Vizsgálatunkhoz steril sóoldatot használtunk öblítőfolyadékként, mivel más folyadékok, például a hipotóniás víz, sejtlízishez vezethetnek, ami megzavarhatja a hüvelyfolyadék komponenseinek pontos mérését. Adataink elemzése során szignifikáns különbségeket találtunk a CVL cink szintje a korcsoportok, a menopausális státusz, a hüvelyszárazság jelenléte és a hüvelyi atrophia (VMV kevesebb mint 50) között. A további

elemzés során korrelációs analízist végeztünk, ahol mérsékelten pozitív korrelációt találtunk a VMV és a CVL cink szintjei között, azonban a többváltozós regressziós modellben, az összes szignifikáns tényezőt is figyelembe véve, csak a hüvelyi atrophia (VMV <50) volt szignifikáns a CVL cink szinttel. Eredményeink alapján a CVL-ben lévő cink szint mennyiségének mérése segíthet a GSM/VVA diagnózisában. Vizsgálataink alapján felvetettük, hogy a CVL cink-szintje alkalmazható lehet a hüvelyfali atrophia új markereként.

A cink pótlása orális és vaginális utakon is lehetséges, ugyanakkor az oráliasan szedett cink hüvelyben történő megjelenéséről igen kevés irodalmi adattal rendelkezünk. Második hipotézisünk szerint az oráliasan szedett cink mind pre- mind postmenopausában emelheti a CVL cink szintjét. Ennek megfelelően vizsgálataink második szakaszában orális cink pótlás előtt és azt követően vizsgáltuk a CVL cink szintjét. Korábban nem volt ismert, hogy a szérum és a hüvely cink szintje között milyen összefüggés áll fenn, valamint az sem, hogy a szérum cink szintjének emelkedése következményesen növeli-e a hüvely szövetének cink tartalmát. Prospektív intervenciós kohorsz vizsgálatot végeztünk, melybe 12 premenopausában lévő és 10 postmenopausában lévő nő került beválogatásra. Hüvelyfali citológiát végeztünk, illetve a CVL-t standardizált módon gyűjtöttük össze, a kismencedei vizsgálatot követően. A szérum mintákból meghatároztuk a cink- és réz szinteket. A vizsgálatban résztvevő nőket arra kértük, hogy két hétig napi 30 mg cink tablettát vegyenek be cink-acetát és cink-glükonát formájában. A két hét befejezése után a résztvevők ismételt nőgyógyászati vizsgálaton estek át, hüvelyi citológiát vettük, CVL végeztünk és vérvétel történt. CVL cink koncentrációját kvantitatív módon meghatároztuk a mintákból, 5 pontos kalibrációval, induktívan kapcsolt plazma optikai emissziós spektrometriával. Ez a módszer reprodukálható, és standard laboratóriumi módszerekre alapul. Eredményeink alapján a cinkpótlásnak nem volt szignifikáns hatása a CVL cinkszintjére sem a pre-, sem a postmenopausában lévő csoportban. Ezen kívül sem a szérum, sem a CVL réz szintjét nem

befolyásolta a cinkpótlás. Nem találtunk szignifikáns összefüggést a szérum és a CVL cink- vagy rézsintje között.

A cink transzporterek leggyakrabban alkalmazott felosztása szerint két nagy családra bonthatók: a Solute Carrier (SLC) 39A-ra és Solute Carrier (SLC) 30A-ra. Az SLC39A család, más néven Zrt/Irt related protein (ZIP) család 14 tagból áll. Ezen transzporterek feladata a cink szállítása az extracelluláris térből a sejtek citoszoljába (117). Az SLC30A vagy más néven Zn transzporterek (ZnT) 10 tagból állnak, melyek a cink exportálásában vesznek részt a citoszolból. A celluláris cink homeosztázisát számos fehérje szabályozza, köztük a cink transzporterek, úgymint a ZIP-ek (SLC39A) és a ZnT-k (SLC30A) (118). A cink áramlásának szabályozásával a cink transzporterek részt vesznek a különböző cink által közvetített biológiai funkciók szabályozásában, azáltal, hogy szabályozzák a cink be- és kiáramlását a membránokon keresztül (117, 118). Korábbi állatkísérletek kimutatták, hogy a cink jelentős hatással van a hüvely extracelluláris mátrixának (ECM) összetételére (119–121). Szöveti és hisztokémiai vizsgálatok kimutatták, hogy a cinkhiányos étrenden tartott egerek hüvelye hasonlít a petefészek-eltávolított állatok hüvelyéhez (119). A humán hüvelyi simaizomsejtekben a cink 20 μ M cink szöveti szinten jótékony hatással van az ECM komponensek termelésére azáltal, hogy növeli az elasztin termelés mennyiségét (120). A cink transzporterek expressziója elengedhetetlen a cink homeosztázisában illetve, annak biológiai aktivitásának a fenntartásában (122, 123). A cink-transzporterek (ZnT1-10 és ZIP1-14) mRNS szintjét számos egészséges emberi szervben, köztük az uterusban is vizsgálták (124). Yang és mtsai. azt találták, hogy a cink transzporterek specifikus szöveti expressziós mintázattal rendelkeznek, és felvetették, hogy ezek a transzporterek különböző szerepet játszhatnak a különböző szövetekben (125). Egy nemrég lezárt tanulmányban arról számoltak be, hogy az összes cink transzporter mRNS expresszióját kimutatták a hüvelyi szövetekben, valamint immunhisztokémiai vizsgálatokkal megerősítették a ZnT9, ZIP4, ZIP6 és ZIP11 fehérjék jelenlétét valamennyi hüvelyi szövetmintában. Vizsgálataik szerint a ZnT4, ZnT9 és ZIP2, ZIP3 és ZIP6 mRNS expressziója szignifikánsan alacsonyabb volt a postmenopausás nőkben, mint a premenopausás nőkben. A ZnT1 és ZnT4 gének,

valamint a ZIP3, ZIP6 és ZIP9 gének mRNS expressziója magasabb volt, mint más ZnT és ZIP géneké. A legtöbb ZnT transzporter közepes szinten expresszálódik a különböző szervekben, kivéve a ZnT9-et, amely erősen expresszálódik a szívben, a vázizomban, a herében, a pajzsmirigyben és a hasnyálmirigyben (125). Csikós és mtsai. a közelmúltban publikált tanulmányukban rámutattak, hogy a ZnT9 mRNS expressziója szignifikánsan alacsonyabb volt a postmenopausás nők hüvelyfalában, mint a premenopausális nőkben. (126). A cink transzporterek tehát eltérnek az egyes szövetek tekintetében, így okkal feltételezhető, hogy a hüvelyfal cink transzportereinek megléte vagy hiánya, illetve minőségi és mennyiségi mutatói szintén befolyásolják a vérben keringő cink hüvelyfalban és következetesen hüvelyváladékban történő megjelenését. A cink transzporterek további vizsgálatai remélhetőleg tovább fogják pontosítani a cink homeosztázisról alkotott elképzeléseinket.

Vizsgálataink második szakaszának limitáló tényezői voltak a nem közvetlen mintavétel (azaz biopsia helyett CVL-ből mért adatokkal dolgoztunk), a vizsgálatainkba bevont résztvevők alacsony száma, valamint annak a körülménynek az irodalom által sem kellően feldolgozott ismerete, hogy milyen egyéb tényezők befolyásolják a hüvely cink homeosztázisát. Ezek mellett a vizsgálat felépítése sem tette lehetővé annak megállapítását, hogy a cink pótlásának eltérő dózisa befolyásolhatja-e a CVL cink szintjét. Ezenkívül pedig a vizsgálat rövid távú jellege miatt nem mérhető fel az orális cinkpótlás hosszú távú hatása sem. A felsorolt limitációk is aláhúzzák azt, hogy további vizsgálatok elvégzése szükséges annak érdekében, hogy jobban megértsük a cink szerepét a GSM/VVA kialakulásban.

A változókorral jelentkező hüvelyi atrophia számos kellemetlen tünettől nehezíti meg a peri- és postmenopausában lévő nők életét, valamint jelentősen befolyásolja ezen páciensek életminőségét. A tünetek kivizsgálásban a mai napig a kérdőívek, a betegek szubjektív panaszai és a hüvelyfali citológia elvégzése állnak az orvosok rendelkezésére. Ismereteink szerint munkacsoportunk vizsgálta először az orális cinkpótlás CVL cinkszintre gyakorolt hatását és a CVL cink szintjének a szerepét a hüvelyi atrophiaiban.

Vizsgálataink eredményeiben szignifikáns összefüggést találtunk a hüvelyi atrophia (VMV <50) és a CVL cink szintje között. Megállapítottuk, hogy a CVL cink szintje alkalmazható, mint a hüvelyi atrophia új markere, ezáltal a vulvovaginális atrophia diagnózisának felállítására egy noninvazív, könnyen kivitelezhető módszert sikerült alkalmaznunk.

Eredményeink alapján az látszik, hogy az óránként alkalmazott 30 mg cink supplementáció nem volt hatással a GSM/VVA tüneteire, ami lehet a rövid távú cink pótlás hatása is, ezért további vizsgálatok szükségeltetnek ennek bizonyítására.

8. Az értekezés új tudományos eredményei

1. Vizsgálatunkban szignifikáns összefüggést találtunk a CVL cink szintje és a vizsgált alanyok menopausális státusza között: premenopausában szignifikánsan magasabb a CVL cink tartalma, mint postmenopausában.
2. A cinkkel ellentétben a menopausális státusz nem befolyásolja a CVL réz tartalmát: pre-és postmenopausában nem tér el szignifikánsan a CVL réz tartalma.
3. A CVL cink tartalma mintegy 15-20-szorosa a réz tartalmához képest.
4. Vizsgálataink eredményeiben szignifikáns összefüggést találtunk a hüvelyi atrophia (Hüvelyi maturációs érték <50) és a CVL cink szintje között.
5. Elsőként alkalmaztuk a CVL cink szintet, mint a hüvelyfali atrophia új markerét.
6. Ismereteink szerint kutatócsoportunk vizsgálta először az orális cinkpótlás CVL cink szintre gyakorolt hatását, mind pre-, mind posztmenopauzális csoportban.
7. A két héten keresztül orálisan adagolt napi 30 mg cink szupplementáció nem változtatja meg szignifikánsan a CVL cink tartalmát annak ellenére, hogy a szérumban a cink tartalom szignifikáns emelkedést mutat.

9. Összefoglalás

A menopausalis genitourinális szindróma (GSM) egy krónikus állapot, mely magában foglalja a változó korral bekövetkező, elsősorban ösztrogén hiány okozta vulvovaginális, illetve alsó húgyuti (húgyhólyag és urethra) tüneteket, változásokat. Előfordulási gyakorisága a postmenopausalis korcsoportban akár az 50%-ot is meghaladhatja. Patofiziológiájából eredően az atrophia tüneteinek túl más medencefenéki szervek diszfunkcióit okozó eltérések kialakulásában is szerepet játszhat. Diagnosztizálásában jelenleg elsősorban a kérdőíves felmérések, a hüvelyfali citológia és kísérletes körülmények között a hüvelyfali biopszia játszik a fő szerepet. Nincs tehát olyan könnyen kivitelezhető, laboratóriumi háttérrel nem igénylő eljárás, amivel objektíven diagnosztizálni lehetne a GSM-t. Kezelése magában foglalja az életmódváltoztatást, a nem-hormontartalmú hidratáló és síkosító készítményeket, a lokális és szisztémás hormonpótlást, az egyéb gyógyszeres lehetőségeket, a hüvelyi lézerkezelést, valamint az egyéb, tünet vagy diagnózis specifikus algoritmusok alapján végzett kezelést. A korábbi vizsgálatok eredményeiből ismert, hogy az alacsony cink szint szerepet játszhat az atrophikus változások kialakulásában, ugyanakkor az orális cink pótlás hüvelyre gyakorolt hatása mindmáig nem ismert megfelelő mértékben. Vizsgálatunkban igazoltuk, hogy a cervicovaginalis mosófolyadékából (CVL) nyert minta cink szintje korrelál a hüvelyi atrophia-val. Többváltozós regressziós modellünk szignifikáns összefüggést tárt fel a hüvelyi atrophia (hüvelyi mastrációs index <50) és a CVL cinkszint között. A CVL cinkszintje alkalmazható a hüvelyi atrophia új markerként, így a CVL-ben lévő cink mennyiségének mérése segíthet a GSM / VVA diagnózisában. További vizsgálatainkban arra kerestük a választ, hogy az orálisan pótolta cink befolyásolja-e a cervicovaginalis lavage (CVL) cinkszintjét premenopausában illetve a postmenopausában lévő nőknél nők esetében. A két héten keresztül orálisan adagolt napi 30 mg cink szupplementáció nem változtatta meg szignifikánsan a CVL cink tartalmát annak ellenére, hogy a szérumban cink tartalom szignifikáns emelkedést mutat. További kutatások szükségesek a hüvely cink homeosztázisának megértéséhez.

10. Summary

Menopausal genitourinal syndrome is a chronic condition that includes estrogen-deficient vulvovaginal and lower urinary tract (bladder and urethra) symptoms. Its incidence in the postmenopausal age group can be as high as 50%. Due to its pathophysiology, in addition to the symptoms of atrophy, other pelvic floor organs may also play a role in the development of abnormalities that cause dysfunction. In addition to the traditionally hormone-containing and non-hormone-containing preparations, vaginal laser treatment has come to the fore in recent years. In addition, we know that a zinc-containing vaginal moisturizing gel has been used successfully to treat milder symptoms.

The primary goal of our studies was to demonstrate that orally replenished zinc entering the vagina has a beneficial effect on the ECM, aids in its regeneration, and thereby reduces unpleasant symptoms due to atrophy.

Questionnaires, vaginal wall biopsy and cytology currently play a major role in the diagnosis of menopausal genitourinal syndrome. The most effective method of making a diagnosis is a vaginal wall biopsy, but this procedure is inconvenient, painful for the patient, and also ethically questionable for a study.

Therefore, as a first step, we had to find an examination procedure that is painless for patients, easy to perform, and accessible to everyone. CVL has been successfully used to detect many diseases such as EBV, HCV, HSV, HIV. In our studies, we demonstrated that the zinc level of a sample obtained during cervicovaginal lavage correlates with vaginal atrophy. Our multivariate regression model revealed a significant association between vaginal atrophy (VMV <50) and CVL zinc levels. Measuring the amount of zinc in the CVL can help in the diagnosis of GSM / VVA. Zinc levels in CVL can be used as a new marker of vaginal atrophy.

In the second phase of our study, we sought to answer the effect of orally replenished zinc on the vaginal wall and the zinc levels of cervicovaginal lavage (CVL) in premenopausal and postmenopausal women, respectively. Participants were asked to use 30 mg zinc tablets

daily for two weeks, followed by a repeated gynecological examination and determination of CVL zinc and copper levels. In our study, we found that after oral zinc supplementation, there was no significant association between serum and CVL zinc or copper levels before and after treatment. Further research is needed to understand the zinc-copper homeostasis of the vagina.

11. Irodalomjegyzék:

1. KSH. Statisztikai Tükör, Népmozgalom 2019. (2020.05.12.)
www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_hosszu/h_wdsd001b.html?down=156
2. Palacios S. Managing urogenital atrophy. *Maturitas* 2009; 63:315–18
3. Nappi RE, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric* 2014; 17:3–9
4. Portman DJ, Gass ML. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Maturitas* 2014; 79:349-354.
5. 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 12 David J. Portman, MD, Margery L.S. Gass, MD, NCMP,
6. Vieira-Baptista P, Marchitelli C, Haefner HK, Donders G, Perez-Lopez F. Deconstructing the genitourinary syndrome of menopause. *Int Urogynecol J* 2017; 28:675-679
7. Salvatore S, Athanasiou S, Candiani M. The use of pulsed CO₂ lasers for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015; 27: 504–508.
8. Papp Z. ed. A Szülészet-Nőgyógyászat Tankönyve 2017. (ISBN 978-963-331-418-0)
9. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause* 2014; 21: 450–458.
10. Tan O, Bradshaw K., Carr BR.-Management of vulvovaginal atrophy related sexual dysfunction in postmenopausal women: an up-to-date review. *Menopause* 2012. 19:109-117.
11. MacBride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc* 2010; 85:87-94.

12. Kingsberg S, Kellogg S, Krychman M. Treating dyspareunia caused by vaginal atrophy: a review of treatment options using vaginal estrogen therapy. *Int J Womens Health* 2010; 1:105-11)
13. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013;20: 888-902. 18.
14. Van Geelen JM, van de Weijer PH, Arnolds HT. Urogenital symptoms and resulting discomfort in noninstitutionalized Dutch women aged 50-75 years. *Int Urogynecol J Pelvic J* 2000; 11:9–14
15. Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, et al. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: women's health initiative. *Maturitas* 2004; 49:292–303
16. Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, et al. Predictors of urinary tract infection after menopause: a prospective study. *Am J Med* 2004; 117:903–11
17. Oskay UY, Beji NK, Yalcin O. A study on urogenital complaints of postmenopausal women aged 50 and over. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84:72–8
18. Valadares AL, Pinto-Neto AM, Conde DM, et al. A population-based study of dyspareunia in a cohort of middle-aged Brazilian women. *Menopause* 2008; 15:1184–90
19. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, et al. Metaanalysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the hormones and urogenital therapy committee. *Obstet Gynecol* 1998; 92:722–7
20. Prairie BA, Klein-Patel M, Lee M, et al. What midlife women want from gynecologists: a survey of patients in specialty and private practices. *J Womens Health (Larchmt)* 2014; 23:513–18
21. Goldstein I (2010) Recognizing and treating urogenital atrophy in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 19:425-432.
22. 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.

23. North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2007;14: 355-69; quiz 370-1.
24. Nappi RE, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric* 2014; 17:3-9.
25. Willhite LA, O'Connell MB. Urogenital atrophy: prevention and treatment. *Pharmacotherapy* 2001; 21:464-80.
26. Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology* 2003;62(Suppl):45-51.
27. ParishSJ,NappiRE,KrychmanML,etal.Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy. *Int J Womens Health* 2013; 5:437-447.
28. Bachmann, G. Urogenital ageing: An old problem newly recognized. *Maturitas* 1995, 22, S1–S5.
29. Barber MD, Kuchibhatla MN, Pieper CF, Bump RC. Psychometric evaluation of 2 comprehensive condition-specific quality of life instruments for women with pelvic floor disorders. *Am J ObstetGynecol* 2001; 185:1388-95
30. Barber MD, Walters MD, Bump RC. 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*. 2005 Jul;193(1):103-13.
31. Perino A, Calligaro A, Forlani F, et al. Vulvo-vaginal atrophy: a new treatment modality using thermo-ablative fractional CO2 laser. *Maturitas*2015;80:296-301.
32. Jannini, E.A.; Nappi, R.E. Couplepause: A new paradigm in treating sexual dysfunction during menopause and andropause. *Sex. Med. Rev.* 2018, 6, 384–395
33. 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.
34. Meisels A. The maturation value. *Acta Cytol* 1967; 11:249

35. Perino A, Calligaro A, Forlani F, et al. Vulvo-vaginal atrophy: a new treatment modality using thermo-ablative fractional CO2 laser. *Maturitas* 2015; 80:296-301.
36. Hess, R.; Austin, R.M.; Dillon, S.; Chang, C.C.; Ness, R.B. Vaginal maturation index self-sample collection in mid-life women: Acceptability and correlation with physician-collected samples. *Menopause* 2008, 15,
37. McEndree B. Clinical application of the vaginal maturation index. *Nurse Pract* 1999;24(48):51-52, 55-56.
38. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 75:1065-1079.
39. Willhite LA, O'Connell MB. Urogenital atrophy: prevention and treatment. *Pharmacotherapy* 2001; 21:464-4
40. Dezzutti CS, Hendrix CW, Marrazzo JM, Pan ZY, Wang L, Louissaint N, Kalyoussef S, Torres NM, Hladik F, Parikh U, Mellors J, Hillier SL, Herold BC. Performance of Swabs, Lavage, and Diluents to Quantify Biomarkers of Female Genital Tract Soluble Mucosal Mediators. *PLoS One*. 2011; 6:
41. Mitchell C, Paul K, Agnew K, Gaussman R, Coombs RW, Hitti J. Estimating Volume of Cervicovaginal Secretions in Cervicovaginal Lavage Fluid Collected for Measurement of Genital HIV-1 RNA Levels in Women. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49:735–736.
42. Ndayisaba G, Verwijs MC, van Eeckhoudt S, Gasarabwe A, Hardy L, Borgdorff H, Kestelyn E, Jespers VA, van de Wijgert J. Feasibility and Acceptability of a Novel Cervicovaginal Lavage Self- Sampling Device Among Women in Kigali, Rwanda. *Sex. Transm. Dis.* 2013; 40:552–555.
43. Mitchell CM, Balkus J, Agnew KJ, Cohn S, Luque A, Lawler R, Coombs RW, Hitti JE. Bacterial Vaginosis, not HIV, is Primarily Responsible for Increased Vaginal Concentrations of Proinflammatory Cytokines. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2008; 24:667–671.

44. Scott ME, Wilson SS, Cosentino LA, Richardson BA, Moscicki AB, Hillier SL, Herold BC. Interlaboratory Reproducibility of Female Genital Tract Cytokine Measurements by Luminex: Implications for Microbicide Safety Studies. *Cytokine*. 2011; 56:430–434.
45. Kyongo JK, Jespers V, Goovaerts O, Michiels J, Menten J, Fichorova RN, Crucitti T, Vanham G, Arien KK. Searching for Lower Female Genital Tract Soluble and Cellular Biomarkers: Defining Levels and Predictors in a Cohort of Healthy Caucasian Women. *PLoS One*. 2012; 7:e43951.
46. Mukura LR, Ghosh M, Fahey JV, Cu-Uvin S, Wira CR. Genital Tract Viral Load in HIV Type 1- Positive Women Correlates with Specific Cytokine Levels in Cervicalvaginal Secretions but Is not a Determinant of Infectious Virus or Anti-HIV Activity. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2012; 28:1533–1539
47. Masson L, Mlisana K, Little F, Werner L, Mkhize NN, Ronacher K, Gamielien H, Williamson C, McKinnon LR, Walzl G, Karim QA, Karim SSA, Passmore JAS. Defining Genital Tract Cytokine Signatures of Sexually Transmitted Infections and Bacterial Vaginosis in Women at High Risk of
48. Boesch AW, Zhao YF, Landman AS, Garcia MR, Fahey JV, Wira CR, Ackerman ME. A Multiplexed Assay to Detect Antimicrobial Peptides in Biological Fluids and Cell Secretions. *J. Immunol. Methods*. 2013; 397:71–76
49. Birse KM, Burgener A, Westmacott GR, McCorrister S, Novak RM, Ball TB. Unbiased Proteomics Analysis Demonstrates Significant Variability in Mucosal Immune Factor Expression Depending on the Site and Method of Collection. *PLoS One*. 2013; 8
50. Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, van den Brule AJC, Rozendaal L, Jaspars LH, Voorhorst FJ, Verheijen RHM, Meijer CJ. Primary Screening for High Risk HPV by Home Obtained Cervicovaginal Lavage is an Alternative Screening Tool for Unscreened Women. *J. Clin. Pathol*. 2002; 55:435–439.
51. Gok M, Heideman DAM, van Kemenade FJ, Berkhof J, Rozendaal L, Spruyt JWM, Voorhorst F, Belien JAM, Babovic M, Snijders PJF, Meijer C. HPV Testing on Self

- Collected Cervicovaginal Lavage Specimens as Screening Method for Women Who Do not Attend Cervical Screening: Cohort Study. *Brit. Med. J.* 2010; 340
52. Belec L, Legoff J, Si-Mohamed A, Bloch F, Keou FXM, Becquart P, Matta M, Prazuck T, Petite JP, Gutmann L, Payan C. Mucosal Humoral Immune Response to Hepatitis C Virus E1/E2 Surface Glycoproteins and HCV Shedding in Saliva and Cervicovaginal Fluids from Chronically HCV- infected Patients. *J. Hepatol.* 2003; 38:833–842.
 53. Delany S, Rosas R, Mlaba N, Clayton T, Akpomiemie G, LeGoff J, Capovilla A, Belec L, Slevens W, Mayaud P. Comparison of Cervicovaginal Lavage, Cervicovaginal Lavage Enriched with Cervical Swab, and Vaginal Tampon for the Detection of HIV-1 RNA and HSV-2 DNA in Genital Secretions. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2008; 49:406–409.
 54. Aumakhan B, Hardick A, Quinn TC, Laeyendecker O, Gange SJ, Beyrer C, Cox C, Anastos K, Cohen M, Greenblatt RM, Merenstein DJ, Minkoff H, Nowicki M, Gaydos CA. Genital Herpes Evaluation by Quantitative TaqMan PCR: Correlating Single Detection and Quantity of HSV-2 DNA in Cervicovaginal Lavage Fluids with Cross-sectional and Longitudinal Clinical Data. *Viol. J.* 2010; 7
 55. Watson-Jones D, Wald A, Celum C, Lingappa J, Weiss HA, Changalucha J, Baisley K, Tanton C, Hayes RJ, Marshak JO, Gladden RG, Koelle DM. Use of Acyclovir for Suppression of Human Immunodeficiency Virus Infection Is Not Associated with Genotypic Evidence of Herpes Simplex Virus Type 2 Resistance to Acyclovir: Analysis of Specimens from Three Phase III Trials. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48:3496–3503.
 56. Aumakhan B, Gange SJ, Beyrer C, Gaydos CA, Minkoff H, Merenstein DJ, Cohen MH, Anastos K, Greenblatt R, Nowicki MJ, Quinn TC. Quantitative and Qualitative Correlates of Cervicovaginal Herpes Simplex Virus Type 2 Shedding Among HIV-infected Women in the Women's Interagency HIV Study. *Int. J. STD AIDS.* 2011; 22:273–277.
 57. Homans J, Christensen S, Stiller T, Wang CH, Mack W, Anastos K, Minkoff H, Young M, Greenblatt R, Cohen M, Strickler H, Karim R, Spencer LY, Operskalski E, Frederick T, Kovacs A. Permissive and Protective Factors Associated With Presence, Level, and

- Longitudinal Pattern of Cervicovaginal HIV Shedding. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2012; 60:99–110. s
58. Schoenfisch AL, Dollard SC, Amin M, Gardner LI, Klein RS, Mayer K, Rompalo A, Sober JD, Cannon MJ. Cytomegalovirus (CMV) Shedding is Highly Correlated with Markers of Immunosuppression in CMV-seropositive Women. *J. Med. Microbiol.* 2011; 60:768–774.
 59. Bohler K, Meisinger V, Klade H, Reinthaller A. Zinc Levels of Serum and Cervicovaginal Secretion in Recurrent Vulvo-vaginal Candidiasis. *Genitourin. Med.* 1994; 70:308–310.
 60. Genc MR, Delaney ML, Onderdonk AB, Witkin SS, Grp MAPS. Vaginal Nitric Oxide in Pregnant Women with Bacterial Vaginosis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2006; 56:86–90.
 61. North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20:888-902; quiz 903-4.
 62. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014; 124:1147-56.
 63. Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H, et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: a practical guide. *Maturitas* 2015; 82:308-13.
 64. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Metaanalysis of estrogen therapy in the management of uro- genital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998;92: 722-7.
 65. Brockie J. Managing menopausal symp- toms: hot flushes and night sweats. *Nurs Stand* 2013; 28:48-53
 66. Paton DM. Ospemifene for the treatment of dyspareunia in postmenopausal women. *Drugs Today (Barc)* 2014; 50:357-64.
 67. Constantine GD, Goldstein SR, Archer DF. Endometrial safety of ospemifene: results of the phase 2/3 clinical development program. *Menopause* 2015; 22:36-43.
 68. Moffett A, Ettinger M, Bolognese M, et al. Lasofoxifene, a next generation SERM, is effective in preventing loss of BMD and reducing LDL- C in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004;19: S96.

69. McClung MR, Siris E, Cummings S, et al. Prevention of bone loss in post- menopausal women treated with lasofox- ifene compared with raloxifene. *Menopause* 2006; 13:377-86.
70. Cummings S, Eastell R, Ensrud K. The effects of lasofoxifene on fractures and breast cancer: 3 year results from the PEARL trial. *J Bone Miner Res* 2008;23: S81
71. Gennari L. Lasofoxifene, a new selective estrogen receptor modulator for the treatment of osteoporosis and vaginal atrophy. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10:2209-20.
72. Kozma, B., Póka, R., Sipos, A., Ács, N., Takács, P.: A hüvelyi CO₂-lézer-kezelés rövid távú hatásai a menopausalis genitourinalis szindróma tüneteire. *Orv. hetil.* 160 (41), 1617-1622, 2019.
73. Takacs P, Sipos AG, Kozma B, Cunningham TD, Larson K, Lampé R, Poka R. The Effect of Vaginal Microablative Fractional CO₂ Laser Treatment on Vaginal Cytology. *Lasers Surg Med.* 2020 Oct;52(8):708-712.
74. Sipos AG, Kozma B, Poka R, Larson K, Takacs P. The Effect of Fractional CO₂ Laser Treatment on the Symptoms of Pelvic Floor Dysfunctions: Pelvic Floor Distress Inventory- 20 Questionnaire. *Lasers Surg Med.* 2019 Dec;51(10):882-886.
75. Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, et al. A 12-week treatment with fractional CO₂ laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climac- teric* 2014; 17:363-9.
76. Mendoza N, Abad P, Baro F, et al. Spanish Menopause Society position statement: use of tibolone in postmenopausal women. *Menopause* 2013; 20:754-60
77. Al-saqi SH, Uvnäs-moberg K, Jonasson AF. Intravaginally applied oxytocin improves post- menopausal vaginal atrophy. *Post Reprod Health* 2015; 21:88-97.
78. Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al. Effi- cacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovagi- nal atrophy, and of the genitourinary syn- drome of menopause. *Menopause* 2016;23: 243- 56.
79. Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med.* 1961 Oct;31:532-46.

80. Fukada T, Yamasaki S, Nishida K, Murakami M, Hirano T. Zinc homeostasis and signaling in health and diseases: Zinc signaling. *J Biol Inorg Chem*. 2011 Oct;16(7):1123-34.
81. Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev*. 1993 Jan;73(1):79-118.
82. Prasad AS. Zinc: an overview. *Nutrition*. 1995 Jan-Feb;11(1 Suppl):93-9.
83. M. Maywald and L. Rink, "Zinc homeostasis and immunosenescence," *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, vol. 29, pp. 24–30, 2015
84. T. Kambe, T. Tsuji, A. Hashimoto, and N. Itsumura, "The physiological, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism," *Physiological Reviews*, vol. 95, no. 3, pp. 749–784, 2015
85. J. P. Barnett, C. A. Blindauer, O. Kassaar et al., "Allosteric modulation of zinc speciation by fatty acids," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, vol. 1830, no. 12, pp. 5456–5464, 2013.
86. J. G. Reyes, "Zinc transport in mammalian cells," *American Journal of Physiology*, vol. 270, no. 2, pp. C401–C410, 1996.
87. W. Maret and H. H. Sandstead, "Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation," *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, vol. 20, no. 1, pp. 3–18, 2006.
88. King JC, Keen CL. Zinc. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*, 9th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1999.
89. McMahon RJ, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters. *J Nutr* 1998;128:667–70.
90. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. 12, Zinc. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222317/>
91. Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovagi-

- nal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2016;23: 243-56.
92. Alperin M, Moalli PA (2006) Remodeling of vaginal connective tissue in patients with prolapse. *Curr Opin Obstet Gynecol* 18:544–550
 2. Budatha M, Roshanravan S, Zheng Q et al (2011) Extracellular matrix proteases contribute to progression of pelvic organ prolapse in mice and humans. *J Clin Invest* 121:2048–2059
 93. Chen B, Yeh J (2011) Alterations in connective tissue metabolism in stress incontinence and prolapse. *J Urol* 186:1768–1772
 94. Takacs P, Zhang Y, Candiotti K, Jaramillo S, Medina CA. Effects of PPAR-delta agonist and zinc on vaginal smooth muscle cells collagen and tropoelastin production. *Int Urogynecol J* 2012;23:1775-1779.
 95. Lin SY, Tee YT, Ng SC, Chang H, Lin P, Chen GD (2007) Changes in the extracellular matrix in the anterior vagina of women with or without prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 18:43–48
 96. Prasad AS (2008) Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med* 14:353–357
 - Surg* 2013; 19:126-131.
 97. Taneja SK, Kaur R. Pathology of ovary, uterus, vagina and gonadotrophs of female mice fed on Zn-deficient diet. *Indian J Exp Biol* 1990; 28:1058-
 98. Takacs P, Jaramillo S, Zhang Y, et al. The effects of PPARdelta agonist and zinc on ovariectomized rats' vagina. *Female Pelvic Med Reconstr*
 99. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 452949, Zinc;(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexanoate. Retrieved February 16, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/452949>
 100. Zinc Acetate Lozenges May Improve the Recovery Rate of Common Cold Patients: An Individual Patient Data Meta-Analysis 1234 Harri Hemilä, James T. Fitzgerald, Edward J. Petrus, and Ananda Prasad
 101. Zinc Therapy in Dermatology: A Review Mrinal Gupta, Vikram K. Mahajan, Karaninder S. Mehta, and Pushpinder S. Chauhan Department of Dermatology, Venereology &

Leprosy, Dr. R. P. Govt. Medical College, Kangra (Tanda), Himachal Pradesh 176001, India

Correspondence should be addressed to Vikram K. Mahajan; vkmahajan1@gmail.com

Received 1 May 2014; Accepted 23 June 2014; Published 10 July 2014

102. Lee YK, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;117: 922-927.
103. Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas* 1996; 23:259-263.
104. Nachtigall LE. Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril* 1994; 61:178-180.
105. Dezzutti CS, Brown ER, Moncla B, et al. Is wetter better? An evaluation of over-the-counter personal lubricants for safety and anti-HIV-1 activity. *PLoS One* 2012;7:e48328.
106. Honoré LH, Salkie ML, Jajczay FL (1986) The influence of anatomical site and hormonal status on the copper and zinc levels of human uterine smooth muscle. *ClinBiochem* 19:4s6–48
107. Fenyvesi F, Varadi J, Feher P, Bacskey I, Vecsernyes M, Sipos A, et al. Biocompatibility and zinc release testing of a zinc-containing vaginal gel. *Menopause* 2019 Oct 14.
108. Lee YK, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 922-7.
109. Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in post- menopausal women. *Maturitas* 1996; 23: 259-63.
110. Nachtigall LE. Comparative study: replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril* 1994; 61: 178-80.
111. North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20:888-902; quiz 903-4.

- Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014; 124:1147-56
112. Cousins RJ. Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol Rev* 1985 Apr;65(2):238-309.
 113. World Health Organization, Food and Agricultural Organization of the United Nations. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2nd ed. 2004.
 114. Tubek S. Selected zinc metabolism parameters in premenopausal and postmenopausal women with moderate and severe primary arterial hypertension. *Biol Trace Elem Res* 2007 Jun;116(3):249-256.
 115. Kelkar MA, Khar SK, Mandakhot VM (1989) Studies on ante- partum prolapse of the vagina in buffalo—plasma trace element concentrations. *Arch Exp Veterinarmed* 43:315–318
 116. Zinc-containing Vaginal Moisturizer Gel Improves Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms: A Pilot Study Peter Takacs, Bence Kozma, Balazs Erdodi, Attila Jakab, Kindra Larson, Robert Poka
 117. Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, Itsumura N (2015) The physio- logical, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism. *Physiol Rev* 95(3):749–784. <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.201>
 118. Liuzzi JP, Cousins RJ (2004) Mammalian zinc transporters. *Annu Rev Nutr* 24:151–172. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.24.012003.132402>
 119. Hara T, Takeda T-A, Takagishi T, Fukue K, Kambe T, Fukada T (2017) Physiological roles of zinc transporters: molecular and ge- netic importance in zinc homeostasis. *J Physiol Sci* 67(2):283–301. <https://doi.org/10.1007/s12576-017-0521-4>
 120. Taneja SK, Kaur R (1990) Pathology of ovary, uterus, vagina and gonadotrophs of female mice fed on Zn-deficient diet. *Indian J Exp Biol* 28(11):1058–106
 121. Takacs P, Zhang Y, Candiotti K, Jaramillo S, Medina CA (2012) Effects of PPAR-delta agonist and zinc on vaginal smooth muscle cells collagen and tropoelastin production. *Int Urogynecol J* 23(12): 1775–1779. <https://doi.org/10.1007/s00192-012-1807-y>

122. Takacs P, Jaramillo S, Zhang Y, Datar R, Williams A, Olczyk J, Candiotti K, Medina CA (2013) The effects of PPAR δ agonist and zinc on ovariectomized rats' vagina. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 19(3):126–131. <https://doi.org/10.1097/SPV.0b013e31828746e9>
123. Maret W (2013) Zinc and human disease. *Met Ions Life Sci* 13: 389–414. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_12
124. Lichten LA, Cousins RJ (2009) Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation. *Annu Rev Nutr* 29:153–176. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-033009-083312>
125. Yang J, Zhang Y, Cui X, Yao W, Yu X, Cen P, Hodges SE, Fisher WE, Brunicardi FC, Chen C, Yao Q, Li M (2013) Gene profile identifies zinc transporters differentially expressed in normal human organs and human pancreatic cancer. *Curr Mol Med* 13(3): 401–409
126. Anett Csikós & Bence Kozma & Ágnes Pór & Ilona Kovács & Rudolf Lampé & Ida Miklós & Peter Takacs(2020) <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02525-w> Zinc Transporter 9 (SLC30A9) Expression Is Decreased in the Vaginal Tissues of Menopausal Women

12. Tárgyszavak

szén-dioxid lézer

CO₂ laser

hüvely

vagina

medencefenék diszfunkció

pelvic floor dysfunctions

hüvelyi citológia

vaginal cytology

hüvelyi lézerkezelés

vaginal laser treatment

menopausális genitourinális szindróma

genitourinary syndrome of menopause

hüvelyi egészség index

vaginal health index

vizuális analóg skála

visual analog scale

cink

zinc

hüvely atrophia

vaginal atrophy

cervicovaginális lavage

cervicovaginal lavage

13. Köszönetnyilvánítás

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

Köszönöm Dr. Takács Péter Professzor Úrnak az elmúlt évek közös munkáját, szakmai és tudományos támogatást. A munkáimat tudományosan megalapozó elképzelések Professzor Úr munkásságához köthetőek, ugyanígy vizsgálataink anyagi feltételnek kialakításában is jelentős szerepe volt.

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

Köszönettel tartozom a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet jelenlegi igazgatójának Dr. Krasznai Zoárd 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 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.