

## **ABSTRAKT:**

Naším cílem bylo testování vybraných nových léčebných modalit pro dysfunkci pánevního dna a genitourinární syndrom menopauzy. Oba stavy jsou u žen běžné a negativně ovlivňují kvalitu jejich života. Současné možnosti léčby však nejsou optimální.

Náš výzkum jsme zahájili rozsáhlým studiem literatury. Nejprve jsme shrnuli informace o zvířecích modelech a jejich vlastnostech pro zkoumání patofyziologie POP a nových terapií. Systematicky jsme prohledali 7426 článků, z nichž 51 splnilo kritéria pro zařazení. Ze všech zkoumaných zvířat se spontánně vyvine POP pouze u primátů, jejich použití je však kontroverzní. Došli jsme k závěru, že mnoho studií má metodologické nedostatky a postrádá standardizaci, ale že existuje několik zvířat, která lze použít jako chirurgický model pro POP, každé z nich je vhodné pro jiné účely. Pro náš pozdější výzkum jsme vybrali krysu pro opravu POP syntetickou sítkou.

Systematicky jsme také prozkoumali literaturu o objektivních účincích neablativního Er: YAG LASER na kůži a vaginální stěnu. Identifikovali jsme 7187 článků a 15 zahrnuli do našeho přehledu, z nichž pouze 4 testovaly Er: YAG LASER na vaginální tkáni. Energie Er: YAG LASERU indukuje měřitelné změny v hlubších vrstvách kůže nebo vaginální stěny procesem buněčné aktivity, produkce extracelulární matrix a remodelace tkáně, nicméně úroveň důkazů byla nízká s vážným rizikem bias ve většině článků a širokým spektrem měřených parametrů. Tato review nám pomohla navrhnout design pozdější studie na zvířatech. Prozkoumali jsme také literaturu o LASER terapii pro POP a UI. Zahrnuli jsme 31 studií na 1530 dospělých ženách. Všechny studie uváděly zlepšení POP nebo UI po použití LASERU, ale kvalita studií byla většinou špatná a riziko bias vážné. Identifikovali jsme pouze jednu randomizovanou kontrolovanou studii a dvě kontrolované kohortové studie o účinku LASERU na urinální inkontinenci, které užily standardizované validované nástroje. Riziko bias v RCT bylo nízké; kontrolované studie měly vážné riziko bias. Bohužel i zde byla široká heterogenita nastavení LASERU, aplikačních protokolů a zkoumaných parametrů. Tato review pomohla naší skupině navrhnout tři RCT, jednu pro GSM, jednu pro POP a jednu pro inkontinenci moči; Těmito studii se nyní zabývají mí mladší kolegové.

V experimentální části své práce jsem provedla dvě translační studie na zvířatech. V první jsme provedli randomizovanou kontrolovanou studii zaměřenou na měření účinků neablativního Er: YAG LASER na vaginální atrofii v ovčím menopauzálním modelu. Er:YAG LASER jsme srovnali s vaginální manipulací a systémovým podáním estrogenů. Ukázali jsme, že jak vaginální epitelální tloušťka, tak vaginální poddajnost byly modifikovány pomocí LASERU a vaginální manipulace v podobném rozsahu. Tato modifikace byla menší než bylo pozorováno u zvířat po systémové náhradě estrogenu.

V druhém experimentu jsme preklinicky testovali sítku z polyvinylidenfluoridu (PVDF), používanou pro chirurgickou opravu POP. Materiál jsme implantovali do incizionálního krysího modelu břišní kýly. Porovnali jsme výsledky s těmi, které byly získány po implantaci strukturálně identické sítky vyrobené z polypropylenu (PP). Hlavním výstupním měřením bylo biomechanické chování explantátů, dále jsme zkoumali zánětlivou reakci hostitele a integraci sítky do tkáně hostitele. Biomechanické testování neprokázalo žádný rozdíl mezi těmito dvěma materiály. Také reakce hostitele a integrace byly téměř totožné. Vedlejším pozorováním je, že oba implantáty způsobily určitý stupeň svalové atrofie v pozdějších časových bodech.

Závěrem lze říci, že léčba GSM, POP a UI Er: YAG laserem není dostatečně podložena kvalitními důkazy. Za druhé, v ovčím modelu menopauzy nemá laserová terapie jiný účinek než vaginální manipulace a obě terapie mají menší účinek než systémové estrogény. Za třetí, u krysího modelu implantáty, které mají stejnou textilní strukturu, ale jsou vyrobeny z jiného polymeru (PVDF nebo PP), a proto mají jinou hmotnost, vytvářejí stejné biomechanické vlastnosti, odezvu hostitele a integraci tkáně. Oba ve střednědobém horizontu vyvolávají svalovou atrofii.