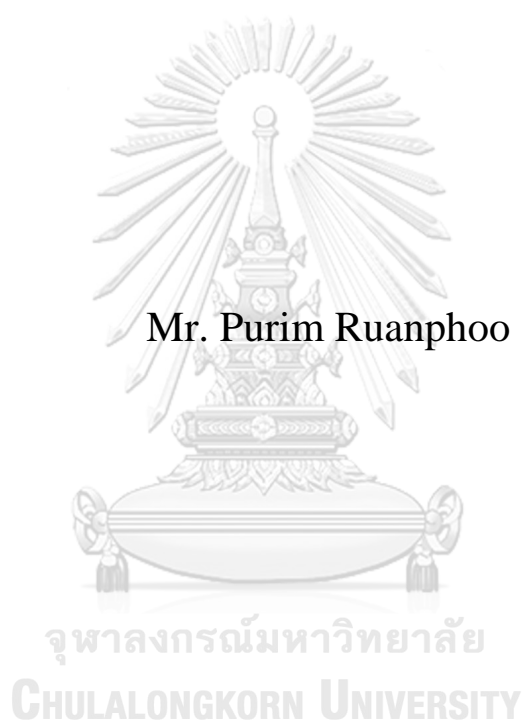


Vaginal Atrophy Treatment Using Microablative Fractional
Carbon Dioxide Laser: A Randomized Patient and Evaluator-
Blinded Sham-Controlled Trial



Mr. Purim Ruanphoo

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Doctor of Philosophy in Clinical Sciences
Common Course
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic Year 2019
Copyright of Chulalongkorn University

การศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มโดยมีการปกปิดผู้ป่วยและผู้ประเมินผลในการรักษาภาวะช่องคลอด
ฝ่อลีบในสตรีวัยหมดระดูด้วยการใช้คาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์เปรียบเทียบกับหัตถการลอก



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต
สาขาวิชาเวชศาสตร์คลินิก ไม่สังกัดภาควิชา/เทียบเท่า
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2562
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปฐม เรือนภู : การศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มโดยมีการปกปิดผู้ป่วยและผู้ประเมินผลในการรักษาภาวะช่องคลอด
ฝ่อลีบในสตรีวัยหมดระดูด้วยการใช้คาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์เปรียบเทียบกับหัตถการลอก. (**Vaginal
Atrophy Treatment Using Microablative Fractional Carbon Dioxide Laser:
A Randomized Patient and Evaluator-Blinded Sham-Controlled Trial**) อ.ที่
ปรึกษาหลัก : รศ. นพ.สุวิทย์ บุญยะเวชชีวิน

ปัจจุบันได้มีการนำเลเซอร์คาร์บอนไดออกไซด์ทางช่องคลอดมารักษาภาวะผิปกคึกของอู่้งเชิงกรานอย่างแพร่หลาย
มากขึ้น รวมถึงได้มีการนำมาใช้เพื่อรักษาภาวะช่องคลอดฝ่อลีบ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ
เลเซอร์คาร์บอนไดออกไซด์ทางช่องคลอดกับหัตถการลอกในการรักษาสตรีวัยหมดระดูที่มีภาวะช่องคลอดฝ่อลีบ ผู้วิจัยได้
ทำการศึกษานี้ตั้งแต่เดือนมิถุนายน 2559 ถึงเดือนพฤษภาคม 2560 โดยมีอาสาสมัครสตรีวัยหมดระดูที่มีภาวะช่องคลอดฝ่อ
ลีบที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรงมากทั้งหมด 88 ราย โดยได้รับการสุ่มเพื่อรับการรักษาด้วยการใช้เลเซอร์คาร์บอนไดออกไซด์
ทางช่องคลอดหรือการทำหัตถการลอกทุกๆ 4 สัปดาห์ จำนวน 3 ครั้ง และปกปิดไม่ให้อาสาสมัครทราบว่าตนเองได้รับการ
รักษาด้วยวิธีใด และผู้ประเมินผลก็ได้รับการปกปิดไม่ให้ทราบว่าอาสาสมัครได้รับการรักษาด้วยวิธีใดเช่นกัน โดยจะทำการ
ประเมินผลเพื่อเปรียบเทียบผลของการรักษาที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์หลังการรักษาครั้งแรกโดยใช้ตัวชี้วัดคือ คะแนนภาวะช่อง
คลอดฝ่อลีบ (Vaginal health index: VHI) คะแนนอาการภาวะช่องคลอดฝ่อลีบ (Vaginal atrophy
symptoms score; VAS) และคะแนนของหัวข้อภาวะช่องคลอดแห้งจากแบบสอบถามอาการของช่องคลอด
(International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire-Vaginal
Symptoms (ICIQ-VS))

ในการศึกษานี้มีสตรีวัยหมดระดูที่มีภาวะช่องคลอดฝ่อลีบได้รับการสุ่มเพื่อรับการรักษาด้วยการใช้เลเซอร์
คาร์บอนไดออกไซด์ทางช่องคลอดและด้วยการทำหัตถการลอกกลุ่มละ 44 ราย โดยจำนวนนี้มีอาสาสมัครจำนวน 9 รายไม่
ได้มาตรวจติดตามจนครบระยะเวลาการรักษา จากการศึกษาผู้วิจัยพบว่าที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์หลังการรักษา สตรีที่ได้รับ
เลเซอร์คาร์บอนไดออกไซด์ทางช่องคลอดมีคะแนน VHI คะแนนอาการภาวะช่องคลอดฝ่อลีบ และคะแนนของหัวข้อภาวะ
ช่องคลอดแห้งจากแบบสอบถามอาการของช่องคลอดดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับคะแนนก่อนการรักษา
และเมื่อเปรียบเทียบคะแนนระหว่างกลุ่มที่ 12 สัปดาห์หลังการรักษาพบว่าคะแนน VHI และคะแนนอาการภาวะช่องคลอด
ฝ่อลีบมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$ และ $p < 0.001$ ตามลำดับ) จึงได้ข้อสรุปว่าเลเซอร์
คาร์บอนไดออกไซด์ทางช่องคลอดมีประสิทธิภาพที่ดีกว่าหัตถการลอกในการรักษาสตรีวัยหมดระดูที่มีอาการภาวะช่องคลอด
ฝ่อลีบ เลเซอร์คาร์บอนไดออกไซด์ทางช่องคลอดจึงเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับใช้ในการรักษาภาวะช่องคลอดฝ่อลีบในสตรีวัย
หมดระดู

สาขาวิชา เวชศาสตร์คลินิก
ปีการศึกษา 2562

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

5874657730 : MAJOR CLINICAL SCIENCES

KEYWORD carbon dioxide laser, vaginal atrophy, genitourinary syndrome of
D: menopause, vaginal laser

Purim Ruanphoo : Vaginal Atrophy Treatment Using Microablative Fractional Carbon Dioxide Laser: A Randomized Patient and Evaluator-Blinded Sham-Controlled Trial. Advisor: Assoc. Prof. Suvit Bunyavejchevin, M.D.

Introduction: In recent years, microablative fractional carbon dioxide (CO₂) laser becomes popular in treatment of vaginal symptoms including vaginal atrophy. This study aimed to evaluate efficacy of vaginal CO₂ laser in treatment of vaginal atrophy, compared to the sham procedure.

Methods: Between June 2016 and May 2017, postmenopausal women with moderate to severe intensity of any symptoms of vaginal atrophy were invited to the study. A total of 88 women were randomized for treatment with vaginal CO₂ laser or sham procedure every 4 weeks for 3 sessions. The participants were blinded to the intervention they received. The operator was also blinded from outcomes of those participants. Vaginal health index (VHI) score, vaginal atrophy symptom (VAS) score and vaginal dryness item of the ICIQ-VS questionnaire were compared between groups at 12-week follow-up based on intention to treat analysis.

Results: Eighty-eight women were included and 9 women were lost to follow-up. All outcomes of women who received laser treatment significantly improved over 12 weeks, including VHI ($p < 0.001$), VAS ($p < 0.001$), ICIQ-VS (vaginal dryness item) score ($p = 0.02$). When compared both groups at 12 weeks after procedure with intention-to-treat analysis, VHI and VAS score of laser group significantly improved when compared to the sham group ($p < 0.001$ and < 0.001 with mean difference of 1.37 (95% CI: 0.12 to 2.63) and -1.52 (95% CI: -2.21 to -0.82) respectively).

Conclusions: This study demonstrated that vaginal microablative fractional CO₂ laser was effective in treatment of vaginal atrophy. It could be a promising alternative treatment of postmenopausal women with vaginal atrophy.

Field of Study: Clinical Sciences

Student's Signature

Academic Year: 2019

Advisor's Signature

.....

ACKNOWLEDGEMENTS

Firstly, I would like to express my sincere gratitude to my advisor, Assoc. Prof. Suvit Bunyavejchevin for the continuous support of my PhD study, for his patience, motivation, and immense knowledge. His guidance helped me in all the time of research and writing of this thesis. I could not have imagined having a better advisor and mentor for my Ph.D study.

Besides my advisor, I would like to thank the rest of my thesis committee: Prof. Wasee Tulvatana, Prof. Vorapong Phupong, Assoc. Prof. Surasith Chaithongwongwatthana and Asst. Prof. Thanapan Choobun for their comments and encouragement.

My sincerely thank also goes to committee of Seminar and Journal Club in Clinical Sciences, Emeritus Prof. Dr. Dwip Kitayaporn, Asst. Prof. Dr. Thananya Thongtan and Dr. Yuda Chongpison for the hard questions and for their insightful comments which helped me to widen my research from various perspectives.

I am appreciated for receiving grant from “The 100th Anniversary Chulalongkorn University Fund for Doctoral Scholarship” for my PhD study.

I would also like to thank to Lasermed Co.,Ltd. for the support of vaginal laser machine. The company did not involve in the study protocol, data collection and manuscript development.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

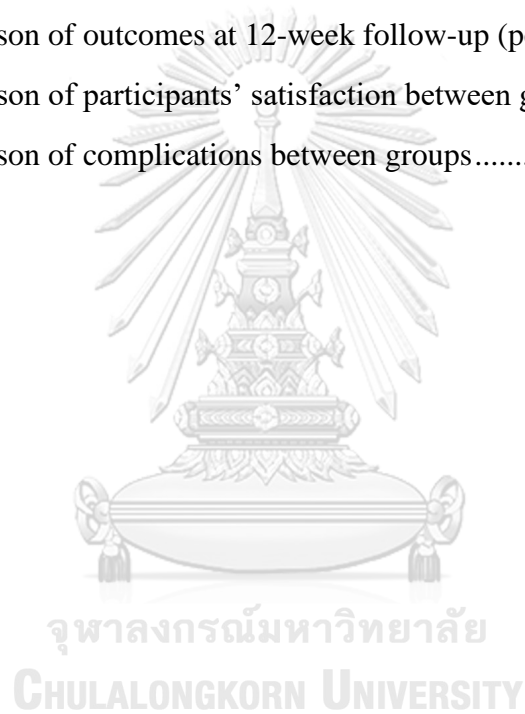
Purim Ruanphoo

TABLE OF CONTENTS

	Page
.....	iii
ABSTRACT (THAI)	iii
.....	iv
ABSTRACT (ENGLISH)	iv
ACKNOWLEDGEMENTS	v
TABLE OF CONTENTS	vi
LIST OF TABLES	vii
LIST OF FIGURES	viii
Introduction	1
Research methodology	6
Objectives	6
Participants	7
Study Protocol	8
Outcome measurements	9
Sample Size	11
Statistical analysis	12
Ethical Consideration	12
Results	14
Discussions	20
Appendix	24
Case Record Form	24
ICIQ-VS Questionnaire (Thai version)	26
REFERENCES	30
VITA	33

LIST OF TABLES

	Page
Table 1: Demographic data and outcome measurements at baseline	15
Table 2: Comparison of outcome measurements between baseline and 12-week after treatment	16
Table 3: Comparison of outcomes at 12-week follow-up (intention-to-treat analysis)	17
Table 4: Comparison of outcomes at 12-week follow-up (per-protocol analysis)	18
Table 5: Comparison of participants' satisfaction between groups	19
Table 6: Comparison of complications between groups	19



LIST OF FIGURES

Page

Figure 1: CONSORT flowchart of participants 14



Introduction

Vulvovaginal atrophy or atrophic vaginitis refers to a group of postmenopausal symptoms including alteration of the vulva, vagina and lower urinary tract. These are associated with decrement of estrogen after menopause.(1) The International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society propose the nomenclature "Genitourinary syndrome of menopause (GSM)" as a new terminology.(2) After menopause, estrogen production gradually decreases. The low level of circulating estrogen after menopause may produce a variety of anatomic, physiologic and clinical changes in the urogenital area.(2) Decrement of collagen and elastin content, thinning of the epithelium, and fewer blood vessels are the results of estrogen deficiency. Physiologic response to estrogen deficiency includes diminished vaginal blood flow, decrease in lubrication, flexibility and elasticity of vagina, and increase in vaginal pH. Clinical symptoms may include vaginal dryness, vaginal irritation, vaginal and vulvar soreness, dyspareunia, dysuria and vaginal discharge. Physical examination may reveal thinness or dryness of the vaginal mucosa. The mucosa becomes erythematous or pallor. As atrophy progresses, petechial hemorrhage may be found in the mucosa, vagina may become narrow and shortened.(1-3)

There is high proportion of vaginal atrophy among postmenopausal women. The prevalence of vaginal atrophy in those women is approximately 50%.(1, 4, 5) However, the true prevalence may be underestimated due to under-reported by the patients or under-recognized by healthcare providers. A number of surveys (e.g. CLOSER and REVIVE) of postmenopausal women reveal that vaginal atrophy has negative effect to sexual health and quality of life.(4, 5) Choices of treatment depend

on several factors including severity of the condition, patient's preference, effectiveness and safety of individual treatment choices. According to 2013 position statement of The North American Menopause Society on management of symptomatic vulvovaginal atrophy (5), the treatment regimens may include nonprescription therapies such as lubricants and moisturizers as the first line treatment, herbal products as dietary supplements e.g. black cohosh, soy or other herbs, or prescription therapies such as vaginal estrogen which is the gold standard for treatment of vaginal atrophy. In recent years, US-FDA has approved Ospemifene which is a SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) for treatment of moderate to severe dyspareunia associated to vaginal atrophy.(5-9) However, the rate of medical adherence is variable, approximately 52-74%. This may be due to safety concern of the medication, inconvenience of use, and inadequate symptom relief.(5, 10)

In recent years, vaginal laser becomes popular for treatment of pelvic floor dysfunction including vaginal atrophy. Two common vaginal laser The CO₂ laser is one of the most powerful and efficient lasers. It generally emits a wavelength of 10600 nm and has a very high affinity with water.(11, 12) The concept of fractional thermophotolysis was introduced in 2003. This method has effect on a fraction of tissue, leaving uninvolved tissue up to 95%. This allows the intervening, undamaged epidermis to be repaired. The wound healing response to fractional photothermolysis is accounted for neocollagenesis.(12) A biological effect of laser in the tissue is achieved by conversion of light energy into thermal energy.(11, 13) The suprathysiologic level of heat induces a shock response which is an alteration of cellular metabolism. These changes are characterized by the production of a family of

proteins called heat shock proteins (HSPs). This is responsible for the release and production of a variety of growth factors and cytokines which result in cell proliferation and activation of fibroblasts to produce new collagen, other extracellular, and vessels.(14, 15) It showed regenerative property with significant histological and ultrastructural changes in cellular and connective tissue components.(16, 17) Zerbinati et al. reported histological evaluation of vaginal tissue which biopsied from postmenopausal women before and 2-month after fractional CO₂ laser treatment.(17) Before treatment, the biopsies from atrophic vaginal mucosa revealed the thin stratified squamous epithelium with a few cell layers with less papillae. At 2-month follow-up, the stratified squamous epithelium consisted of thick and the multiple cell layers. The connective tissue-epithelium junction consisted of many papillae projecting into the epithelium. The study also reported electron microscopic evaluation after CO₂ laser treatment. Fibroblasts in the treated vaginal mucosa appeared to be very rich in organelles. The rough endoplasmic reticulum was particularly remarkable with wide flattened membranous cisternae and many attached ribosomes. Dilated vesicles with ribosomes attached to the membranes were also found. These features observed in the vaginal mucosa after fractional CO₂ laser treatment strongly supported the concept of a fibroblast stimulation to produce new molecular components of the extracellular matrix.(17)

Several prospective studies reported significant improvement of signs and symptoms of vaginal atrophy including health related quality of life after treated with vaginal CO₂ laser. There is a pilot study conducted by Salvatore and colleagues (18) in 2014 to assess the efficacy and feasibility of fractional CO₂ laser in treatment of vulvovaginal atrophy in 50 postmenopausal women. Vulvovaginal symptoms,

Vaginal Health Index Score (VHI), and quality of life associated with vulvovaginal atrophy symptoms were assessed before and after three applications of CO₂ laser treatment. The degree of pain related to laser application and degree of difficulty by investigator to perform the laser procedure were also assessed. The results showed significant improvement in vulvovaginal atrophy symptoms ($p<0.001$), VHI score ($p<0.001$) and the quality of life ($p<0.001$). The investigator reported that the laser procedure was “very easy to perform” in almost 80% of cases from the first time of laser application. After the second laser application, the investigator reported “very easy to perform” in all cases. At 12-week follow-up, eighty-four percent of women were satisfied with the laser treatment. There was no adverse event reported in this study. In 2015, Salvatore et al. (19) reported the effects of 3 applications of fractional microablative CO₂ laser on sexual function and overall satisfaction with sexual life in postmenopausal women with vulvovaginal atrophy. Sexual function and quality of life were evaluated in 77 postmenopausal women with the Female Sexual Function Index (FSFI) questionnaire and the Short Form-12 (SF-12) questionnaire, respectively, before and after 12-week follow-up. The intensity of the vulvovaginal atrophy symptoms and overall satisfaction with sexual life were also evaluated by visual analog scale. There was significant improvement in FSFI score ($p<0.001$), overall satisfaction with sexual life ($p<0.001$), vulvovaginal atrophy symptoms ($p<0.001$), and quality of life ($p<0.05$). Perino et al. (20) reported the efficacy and feasibility of fractional CO₂ laser for treatment of symptoms related to vulvovaginal atrophy in 48 postmenopausal women. All patients were treated with fractional microablative CO₂ laser for 3 sessions for every 4 weeks. The investigators compared VHI and intensity of vulvovaginal atrophy symptoms between baseline and 12-week

follow-up. The study also evaluated patients' satisfaction with laser treatment using 5-point Likert scale. It showed significant improvement in vulvovaginal atrophy symptoms ($p < 0.0001$). The VHI score was significant higher after CO₂ laser treatment, compared to baseline ($p < 0.0001$). More than ninety percent of patients were satisfied with CO₂ laser treatment.

Up to now, there are only few studies reporting the efficacy and safety of microablative fractional CO₂ laser by comparing it to the gold standard therapy such as vaginal estrogen or other treatment modalities.(21, 22) However, there is no report comparing the vaginal CO₂ laser with placebo or sham. This study aims to evaluate the efficacy of microablative fractional CO₂ laser comparing with placebo (sham) procedure in treatment of vaginal atrophy in the postmenopausal women with the design of randomized controlled trial procedure to prove that the improvement of outcomes did not result from the placebo effect.

Research methodology

Experimental Design

Randomized controlled trial (patient and evaluator-blinded).

Hypothesis

Vaginal microablative fractional CO₂ laser is effective in treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women.

Objectives

Primary Objective

- To compare the efficacy of vaginal microablative fractional CO₂ laser and sham procedure in treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women by comparing the VHI score.

Secondary Objectives

- To compare vaginal atrophy symptoms score (VAS) and score from vaginal dryness item of the ICIQ-VS questionnaire between vaginal CO₂ laser and sham procedure.
- To evaluate participant's satisfaction on vaginal procedure comparing vaginal CO₂ laser and sham procedure.
- To evaluate complication after performing vaginal procedure comparing vaginal CO₂ laser and sham procedure.

Methods and Materials

From June 2016 to May 2017, a prospective randomized controlled trial was conducted at a Gynecology clinic, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand. This study was approved by the Research Ethics Committee of Faculty of Medicine, Chulalongkorn University on 31 March 2016 (COA No. 276/2016). The

study was registered to the Thai Clinical Trial Registry (No. TCTR20160627002).

Participants

Inclusion Criteria

1. Women (aged ≥ 50 years) who attending Gynecology outpatient clinic, King Chulalongkorn Memorial Hospital
2. Absence of menstruation for at least 12 months
3. Having at least one symptom of vaginal atrophy with moderate to severe intensity

Exclusion Criteria

1. Using of any hormonal treatment within 6 months
2. Using vaginal moisturizers, lubricants or any local preparation within 30 days
3. Having narrow introitus which is less than 2 cms (vaginal probe size)
4. Having acute or recurrent urinary tract infection
5. Having active genital infection (e.g. herpes genitalis, vaginal candidiasis)
6. Having pelvic organ prolapse \geq stage 2 according to POP-Q classification (23)
7. Having recent pelvic reconstruction surgery within 2 months
8. Having any serious medical condition that could interfere with study compliance

At the enrollment, all participants were explained in details of study protocol, nature of the randomized trial, benefit and risk of participating in the study. Written informed consents were obtained from all participants prior to the enrollment.

Study Protocol

Participants were randomized to either laser group or sham group by simple randomization method which generated by computerization with 1:1 ratio. Allocation concealment was ensured as the generated codes were kept in the opaque sealed envelopes. The envelopes were opened by a research assistance at the first visit before initiation of the treatment. Demographic data and detailed medical history of all participants were collected, including age, age at menopause, parity, type of delivery, history of vaginal reconstructive surgery, history of hormonal treatment, and the sexual activity status. All participants were scheduled for 4 visits (V1, V2, V3, V4) with 4-week interval.

At each visit (V1, V2, V3, V4), participants were interviewed for assessment of intensity of vaginal atrophy symptoms using Vaginal Atrophy Symptom (VAS) score.(24) Signs of vaginal atrophy were evaluated during pelvic examination using validated tool-Vaginal Health Index (VHI) score (25) by an investigator (B.S.) who was blinded of treatment arms. All participants were asked to answer item number 7 of the Thai-version ICIQ-VS (International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire-Vaginal Symptoms) questionnaire (26) for assessment of vaginal atrophy. The interventions were performed in the first 3 visits (V1, V2, V3) after examination and completion of the questionnaire. Laser or sham treatment was performed by an investigator (R.P.) without acknowledgement of the outcome measurements. At the last visit (V4), participants were assessed their satisfaction and complication during the study period.

Interventions

- **Vaginal microablative fractional CO₂ laser treatment**

The participants in laser treatment group received the treatment by using the CO₂ laser machine (SmartXide² V²LR, DEKA, Florence, Italy). The laser settings were as followed: DEKA pulse mode, dot power 40 watts, dwell time 1000 microseconds, dot spacing 1000 µm and the smart stack parameter from 1 to 3. In lithotomy position, the vaginal laser probe was inserted into the total length of vagina and subsequently withdrawn for every 0.5 centimeters following each laser beam application until the distal end of vaginal probe reached the introitus. The laser application was performed in outpatient basis without local anesthesia. Participants were advised to avoid sexual intercourse or intravaginal devices for at least 3 days after procedure. This was due to transient local inflammation of the vaginal mucosa after laser application.

- **Sham procedure**

Sham procedure was defined as a procedure mimicking the laser procedure without laser power application. Vaginal probe was inserted and withdrawn in the same manner as the laser treatment while participants were in lithotomy position. Post-procedural recommendation was similar to the women who received the laser treatment.

Outcome measurements

The primary outcome was VHI score. The secondary outcomes were VAS score, vaginal dryness item score (from ICIQ-VS questionnaire), participant's satisfaction and complications after procedures. The outcome measurements were defined as followed:

- **Vaginal atrophy symptoms (VAS) score (24)**

VAS score includes 4 domains of vaginal atrophy symptoms; dryness,

irritation, soreness, and dyspareunia. Each domain is graded as none (0), mild (1), moderate (2), or severe (3). Summation of these scores represents the total VAS score which ranges from 0-12 score. The score of 12 represents the most severe of vaginal atrophy symptom.

- **Vaginal health index (VHI) score (25)**

VHI score determines 5 signs of vaginal atrophy including elasticity, fluid volume, pH, epithelial integrity, and moisture. Each sign is rated as score from 1 to 5. Summation of these scores represents the total VHI score which ranges from 5-25 score. The higher score represents less severe of vaginal atrophy.

- **Vaginal dryness score of ICIQ-VS (International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire-Vaginal Symptoms) questionnaire (26)**

ICIQ-VS questionnaire is a self-completed tool for assessment of severity and impact of vaginal symptoms including vaginal atrophy. It has been translated and validated in Thai language. The questionnaire consists of 14 items divided into 3 domains; vaginal symptoms, sexual matter and quality of life. We choose item number 7 which asks about vaginal dryness for assessment of vaginal atrophy.

- **Complications**

At last visit (V4), all participants were interviewed about having any complication after the interventions e.g. vaginal bleeding, discharge, vaginitis, pain after procedure and de novo dyspareunia.

- **Participant's satisfaction**

At the last visit (V4), participants were asked to answer self-completed satisfaction questionnaire. It was designed by using 5-point Likert scale which defined

as very dissatisfied, dissatisfied, neutral, satisfied, and very satisfied.

Sample Size

The following formula was used to calculate sample size in this study:

$$N = 2 \times \left(\frac{Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}}{\delta} \right)^2 \times S^2$$

N = Sample per group

α = 0.05

Power = 0.8

δ = clinical admissible margin = difference of mean both groups

S^2 = Pooled standard deviation of both comparison groups

We conducted a pilot study by performing microablative fractional CO₂ laser in 10 postmenopausal women. In comparison of VHI score between pre-treatment and 12-week post-treatment, data from our pilot study showed as followed:

Mean of treatment group = 6.5

SD of treatment group = 4.5

We did not perform the sham procedure in the pilot study. Data of VHI score for the controlled group were collected from our database in gynecology outpatient clinic. The data showed the difference of VHI score over 12-week follow-up in postmenopausal women with vaginal atrophy who did not agree to receive any treatment;

Mean of controlled group = 4.0

SD of controlled group = 2.8

δ = 2.5

The sample size was calculated to be 36 per group. In case of preventing the drop-out, we added 20% in cases. So total N per group was 44.

Statistical analysis

For baseline characteristics, categorical data was presented with number and percentage. Continuous data was presented with mean and standard deviation or median and interquartile range as appropriate. Intention-to-treat analysis (ITT) was planned to use for primary outcome. In comparison of outcomes between pre-treatment and post-treatment, paired t-test or Wilcoxon's sign rank test was used for continuous data. To compare outcomes between groups, continuous data was analyzed using unpaired t-test or Mann-Whitney-U test and categorical data was analyzed using chi-square test.

This study added the sample size by 20% in each group in order to prevent effect of drop-out. When outcome variables were missing, multiple imputation would be used by regressing the outcomes on the other observed data using linear regression model. All data was analyzed using SPSS software version 22.0 (SPSS science, Chicago, IL, USA) for Windows and we considered statistical significance if $p < 0.05$.

Our statistical analysis plan did not include a plan for management of confounding variables on the primary outcome, but we performed analysis of covariance (ANCOVA) to control the interaction effect of confounding variable since we found the difference in some baseline characteristics between intervention groups which might affect on the primary outcome.

Ethical Consideration

Since this study was a study comparing active treatment modality and sham treatment, we provided treatment for participants in the non-treatment group after completion of the study. When the results of the study showed beneficial effect of vaginal CO₂ laser in treatment of vaginal atrophy, all participants in the non-treatment

group would have vaginal CO₂ laser as a choice of treatment apart from the standard treatment.



Results

One hundred postmenopausal women were invited into the study. However, a total of 88 patients (88%) were recruited. Two women were not met the inclusion criteria and 10 women declined to participate the study. All recruited participants were randomized to laser treatment (n=44) or sham procedure (n=44). Of 44 participants in laser group, 3 participants withdrew from study due to pain on vaginal probe insertion (n=1) and inconvenience to follow-up (n=2). Six participants in sham group lost to follow-up. All 6 participants were inconvenient to follow-up. As we planned to use intention-to-treat analysis for this study, all 44 participants in each group were included for analysis (Figure 1). We used linear regression to impute those missing outcome data for the analysis. We had 9 missing outcome data (3 in laser group and 6 in sham group).

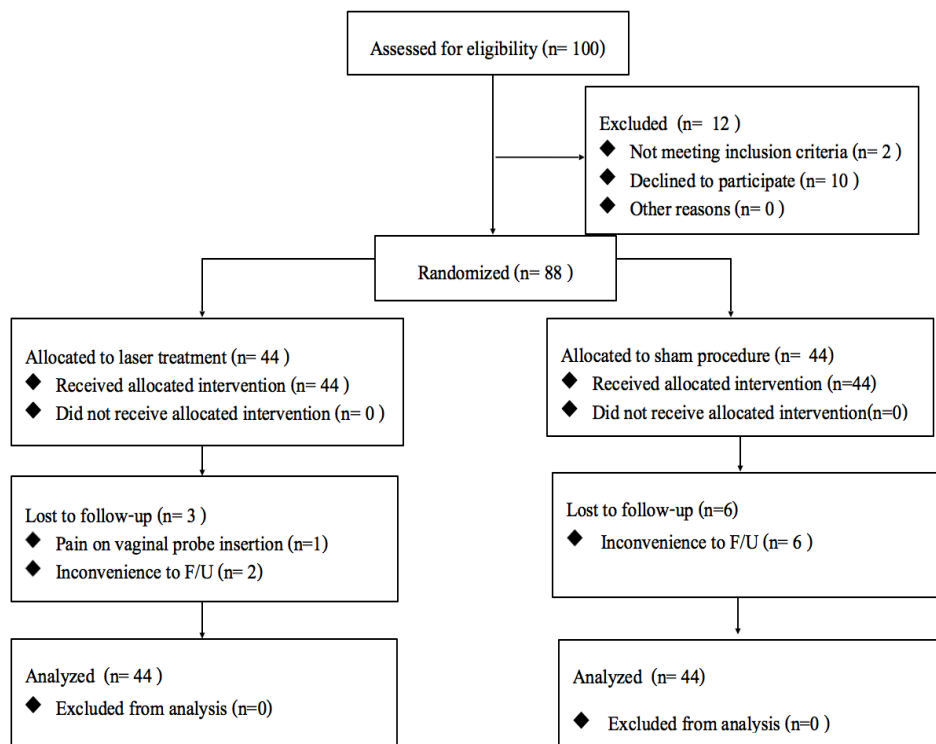


Figure 1: CONSORT flowchart of participants

Demographic data and baseline characteristics of the enrolled women were described in Table 1. The mean \pm SD of age of the enrolled women was 60.78 ± 7.77 years. The mean \pm SD of age at menopause was 49.21 ± 3.49 years. Thirty-four women (38.64%) were sexually active (10 (22.73%) in laser group and 24 (54.55%) in sham group) (Table 1).

Table 1: Demographic data and outcome measurements at baseline

Characteristics	Total	Laser group (n=44)	Sham group (n=44)
	(Mean \pm SD)	(Mean \pm SD)	(Mean \pm SD)
Age (years)	60.78 ± 7.77	61.73 ± 8.01	59.84 ± 7.49
Age at menopause (years)	49.21 ± 3.49	48.95 ± 3.04	49.47 ± 3.92
Number of children	2.16 ± 1.52	2.11 ± 1.51	2.20 ± 1.53
VHI score	-	14.18 ± 3.39	14.66 ± 2.91
VAS score	-	7.18 ± 1.15	6.93 ± 0.90
ICIQ-VS, vaginal dryness	-	$5.00 (2.00-6.00)$	$4.00 (2.00-6.00)$
	N (%)		
Vaginal delivery	59 (67.05)	33 (75.00)	26 (59.10)
Cesarean delivery	28 (31.82)	10 (22.73)	18 (40.91)
History of vaginal reconstructive surgery	6 (6.82)	5 (11.36)	1 (2.27)
History of hormonal use	18 (20.45)	10 (22.73)	8 (18.18)
Active sexual lifestyle	34 (38.64)	10 (22.73)	24 (54.55)

VHI, Vaginal Health Index; VAS, Vaginal Atrophy Symptoms; ICIQ-VS, International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire-Vaginal Symptoms.

Outcome measurements at baseline were shown in Table 1. In laser group, the mean \pm SD of VHI and VAS score were 14.18 ± 3.39 and 7.18 ± 1.15 respectively.

Score of ICIQ-VS (vaginal dryness item) was 5.00 (2.00-6.00). In sham group, the mean \pm SD of VHI and VAS score were 14.66 ± 2.91 and 6.93 ± 0.90 respectively.

Score of ICIQ-VS (vaginal dryness item) was 4.00 (2.00-6.00) (Table 1).

Table 2: Comparison of outcome measurements between baseline and 12-week after treatment

	Baseline	12 weeks after treatment	Mean difference (95% CI)	p value
Laser group (n=44)				
VHI score	14.18 ± 3.39	17.45 ± 2.61	3.27 (2.18 – 4.36)	<0.001 ^a
VAS score	7.18 ± 1.15	5.63 ± 1.72	-1.40 (-1.96 – (-0.83))	<0.001 ^a
ICIQ-VS, vaginal dryness	5.00 (2.00-6.00)	3.24 (0-4.00)	-	0.02 ^b
Sham group (n=44)				
VHI score	14.66 ± 2.91	16.08 ± 3.27	0.92 (-1.89 – 0.04)	0.06 ^a
VAS score	6.93 ± 0.90	7.14 ± 1.53	0.12 (-0.74 – 0.49)	0.69 ^a
ICIQ-VS, vaginal dryness	4.00 (2.00-6.00)	2.00 (0.26-4.00)	-	0.07 ^b

VHI, Vaginal Health Index; VAS, Vaginal Atrophy Symptoms; ICIQ-VS, International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire-Vaginal Symptoms.

^ap value for paired t-test.

^bp value for Wilcoxon's sign rank test.

Data were compared between baseline and 12-week follow-up (Table 2). In laser group, all outcomes were significantly improved after 12 weeks. VHI score was significantly increased from 14.18 ± 3.39 at baseline to 17.45 ± 2.61 at 12-week

follow-up with mean difference of 3.27 (2.18 – 4.36), $p < 0.001$. VAS score was decreased from 7.18 ± 1.15 to 5.63 ± 1.72 with mean difference of -1.40 (-1.96 – (-0.83)), $p < 0.001$. ICIQ-VS, vaginal dryness item was significantly decreased from 5.00 (2.00-6.00) to 3.24 (0-4.00), $p = 0.02$. In sham group, there was no statistical difference of the VHI score in 12-week follow-up period ($p = 0.06$). The VAS score was increased from 6.93 ± 0.90 at baseline to 7.14 ± 1.53 at 12-week follow-up ($p = 0.69$). The ICIQ-VS, vaginal dryness item was decreased over 12 weeks from 4.00 (2.00-6.00) to 2.00 (0.26-4.00), $p = 0.07$ (Table 2).

When we compared the outcomes at 12-week follow-up with the intention-to-treat analysis, there was statistically significant difference between groups in the VHI score ($p < 0.001$) and VAS score ($p < 0.001$) with the mean difference of 1.37 (95% CI: 0.12 to 2.63) and -1.52 (95% CI: -2.21 to -0.82) respectively. However, there was not statistically significant difference in comparison of ICIQ-VS, vaginal dryness item ($p = 0.56$) (Table 3).

Table 3: Comparison of outcomes at 12-week follow-up (intention-to-treat analysis)

	Laser treatment (n=44)	Sham procedure (n=44)	Mean difference (95% CI)	p value
VHI score	17.45 ± 2.61	16.08 ± 3.27	1.37 (0.12 – 2.63)	$< 0.001^{a*}$
VAS score	5.63 ± 1.72	7.14 ± 1.53	-1.52 (-2.21 – (-0.82))	$< 0.001^{a*}$
ICIQ-VS, vaginal dryness	3.24 (0-4.00)	2.00 (0.26-4.00)	-	0.56^{b*}

VHI, Vaginal Health Index; VAS, Vaginal Atrophy Symptoms; ICIQ-VS, International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire-Vaginal Symptoms.

^ap value for unpaired t-test.

^bp value for Mann Whitney-U test.

*Data were analyzed on basis of intention-to-treat analysis.

Comparison of outcomes at 12-week follow-up was performed with per-protocol analysis (Table 4). The results were similar to those analyzed by the intention-to-treat analysis.

Table 4: Comparison of outcomes at 12-week follow-up (per-protocol analysis)

	Laser treatment (n=41)	Sham procedure (n=38)	Mean difference (95% CI)	p value
VHI score	17.71 ± 2.51	15.45 ± 2.53	2.26 (1.13 – 3.39)	<0.001 ^{a*}
VAS score	5.63 ± 1.74	7.08 ± 1.46	-1.45 (-2.17 – (-0.72))	<0.001 ^{a*}
ICIQ-VS, vaginal dryness	4.00 (0-4.00)	2.00 (0-4.00)	-	0.55 ^{b*}

VHI, Vaginal Health Index; VAS, Vaginal Atrophy Symptoms; ICIQ-VS, International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire-Vaginal Symptoms.

^ap value for unpaired t-test.

^bp value for Mann Whitney-U test.

*Data were analyzed on basis of per-protocol analysis.

There was difference of baseline characteristics between groups including type of delivery (vaginal delivery, cesarean delivery), having history of vaginal reconstructive surgery and active sexual lifestyle. A one-way ANCOVA was conducted to determine a statistically significant difference between laser and sham treatment on VHI score at 12-week follow-up controlling for these baseline characteristics. The result showed significant effect of laser treatment on VHI score compared to sham procedure after controlling for history of vaginal delivery ($F(1,86) = 4.03$, $p = 0.01$), cesarean delivery ($F(1,86) = 3.78$, $p = 0.04$), having previous

vaginal reconstructive surgery ($F(1,86) = 4.33, 0 = 0.04$) and active sexual relationship ($F(1,86) = 6.47, p < 0.05$).

Seventy-seven women answered the satisfaction evaluation questionnaire (39 women in laser group and 38 women in sham group). Comparison of participants' satisfaction was reported in Table 5. There was statistically significant difference between groups in the "very satisfied or satisfied" and "neither satisfied nor dissatisfied or lower" category with odd ratio of 4.79 ($p = 0.002$).

Table 5: Comparison of participants' satisfaction between groups

	Laser group (n=39)	Sham group (n=38)	p value
Very satisfied or satisfied	31 (79.5%)	17 (44.7%)	0.002 ^a
Neither satisfied nor dissatisfied or lower	8 (20.5%)	21 (55.3%)	

^ap value for chi-square test.

Few cases of minor complications (vaginal bleeding, vaginal discharge, vaginitis, and pain after procedure) were shown in Table 6. The complications were not statistically significant difference between groups. One patient in laser group was diagnosed with bacterial vaginosis 1 week after procedure and treated with oral metronidazole for 7 days.

Table 6: Comparison of complications between groups

	Laser group (n=41)	Sham group (n=38)	p value
Vaginal bleeding	0 (0)	1 (0.26)	0.30 ^a
Vaginal discharge	3 (0.73)	1 (0.26)	0.34 ^a
Vaginitis	1 (0.24)	0 (0)	0.33 ^a
Pain after procedure	3 (0.73)	4 (1.05)	0.34 ^a
De novo dyspareunia	0 (0)	0 (0)	-

^ap value for chi-square test.

Discussions

Concepts of vaginal microablative fractional CO₂ laser for treatment of vaginal atrophy is activation of vaginal tissue to regenerate. After laser application, the tissue effects can occur at high temperatures provided by the heat that is transformed from laser energy. This process produces tissue inflammation. The thermal effect induces production of a variety of growth factors which induce cell proliferation and subsequent tissue repair.(15) Microscopic evaluation of vaginal tissue after laser treatment shows thickening of epithelial layer and increase papillae projecting of connective tissue into the epithelium which represent regenerative characteristic of vaginal mucosa similar to the premenopausal vaginal mucosa.(16, 17)

Our 12-week randomized trial results showed improvement of VHI score and VAS score after 12 weeks of treatment with vaginal CO₂ laser but not in the sham procedure group. These results were consistent with other previous uncontrolled prospective studies that vaginal CO₂ laser treatment did improve symptoms and signs of vaginal atrophy.(18-20, 27-29) These results were highlighted by the comparison of VHI and VAS score between groups at 12-week follow-up in this study. Vaginal atrophy in participants who received vaginal laser treatment was significantly improved when compared to sham procedure.

ICIQ-VS is a standard questionnaire used to evaluate vaginal symptoms including vaginal dryness. However, ICIQ-VS (vaginal dryness item) was not statistically significant difference between groups in this study. The reason that may contribute to this result is that vaginal dryness item of the ICIQ-VS can assess only vaginal dryness symptom. There are other symptoms of vaginal atrophy e.g. irritation,

soreness and dyspareunia which can be assessed by vaginal atrophy symptoms score. However, we analyze the total VAS score but did not analyze each individual domain of the VAS score.

There was a previously published randomized-controlled trial conducted by Cruz et al to evaluate efficacy of fractional CO₂ laser and compared it to local estrogen and the combination of both treatments.(21) Participants were randomly assigned to 3 treatment arms: laser with estriol treatment, laser with placebo treatment, and sham procedure with estriol treatment. After 20 weeks, participants who received laser with estriol treatment and laser with placebo treatment showed significant improvement of VHI and vaginal atrophy symptoms better than participants with estriol alone. Politano et al conducted a randomized trial comparing the effects of fractional CO₂ laser therapy, vaginal promestriene, and vaginal lubricants on genitourinary syndrome.(22) They reported a significant higher VHI score after 14 weeks of therapy in the CO₂ laser group than in the promestriene and lubricant groups. The vaginal maturation was significantly improved in the CO₂ laser group than other groups. These two studies did not compare participants receiving CO₂ laser to participants (control group) that received sham procedure without active treatments to confirm the efficacy of CO₂ laser vs placebo. Our study was the first report conducted to compare the effect of vaginal CO₂ laser with the placebo (sham procedure), as the vaginal atrophy symptoms might be improved by the placebo effect. Our results confirmed clinical usefulness of CO₂ laser over the sham procedure regarding the improvement of VHI and vaginal atrophy symptoms. After completion of the study, all participants were treated accordingly to the NAMS guideline for vaginal atrophy treatment in the menopause.(5) Vaginal CO₂ laser was given as a

choice of treatment modalities since this study showed positive effect of CO₂ laser on vaginal atrophy.

Minor adverse effects of vaginal laser such as vaginal bleeding, vaginal discharge, vaginitis and pain were reported in our study. These side effects were similar to previous report(18, 20-22) and lasted only for a few days. No serious complication was noted in this study.

Randomized trial design with small dropout rate was the strength of this study to compare effects of vaginal CO₂ laser and sham procedure. Blinding of participants and assessor could minimize bias. We used standardized outcome measurements (VHI and VAS score) and validated questionnaire (ICIQ-VS (vaginal dryness item)) in assessment of vaginal atrophy. Vaginal laser and sham procedure were performed by single operator to avoid the interpersonal clinical skill variation.

This study had some limitations. We did not study the effect of vaginal laser on the sexual function as the prevalence of active sexual lifestyle is low in Thai menopausal women.(30) We found only 38% of the participants in our study that still had sexual activity. The follow up period in this study was only 12 weeks. The long-term outcome information including efficacy and side effects cannot be drawn from our study. Further long-term study with a larger population is advocated.

We used VHI and VAS score to evaluate vaginal atrophy. They were evaluation tools by symptom assessment and physical examination. The VHI score was the objective assessment of vaginal atrophy and can be used to compare between pre- and post-treatment. Each parameter of VHI score was subjectively rated and evaluator dependence. However, our study had only one evaluator to reduce the

interrater variability. Future study may use other more objective tool e.g. histological or cytologic evaluation for assessment of vaginal atrophy.

In conclusion, vaginal microablative fractional CO₂ laser was effective in treatment of vaginal atrophy and better than the sham procedure in the 12 weeks study. Vaginal microablative fractional CO₂ laser could be an alternative treatment of postmenopausal women with vaginal atrophy.



Appendix

Case Record Form

เลขที่ _____

อายุทั้งหมดระดู _____

จำนวนบุตร _____

วิธีการคลอดบุตร _____

ประวัติการใช้ฮอร์โมน _____ มี _____ ไม่มี

ถ้ามี : หยุดใช้มานาน _____ ปี _____ เดือน

ปัจจุบันยังมีเพศสัมพันธ์หรือไม่ _____ มี _____ ไม่มี

เพศสัมพันธ์ครั้งสุดท้ายเมื่อ _____ วัน _____ เดือน _____ ปี

เคยได้รับการผ่าตัดซ่อมแซมช่องคลอดมาก่อนหรือไม่ _____ เคย _____ ไม่เคย _____

เคยได้รับการทำเลเซอร์มาก่อนหรือไม่ _____ เคย _____ ไม่เคย _____

อาการผิดปกติทางช่องคลอด

รู้สึกช่องคลอดแห้ง

รู้สึกแสบในช่องคลอด

รู้สึกคันในช่องคลอด

เจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์

บัสสาวะบ่อย

บัสสาวะตอนกลางคืน

ปวดบัสสาวะต้องรีบเข้าห้องน้ำทันที

บัสสาวะเล็ดราด

บัสสาวะเล็ดขณะไอ จาม หรือเบ่ง

รู้สึกว่ามีก้อนยื่นเข้ามาในช่องคลอด

ปัจจัยอื่นที่ได้รับระหว่างการวิจัยซึ่งอาจมีผลต่อผลของการวิจัย

ยาฮอร์โมนทดแทน

สารหล่อลื่นสำหรับทาในช่องคลอด

สารให้ความชุ่มชื้นสำหรับทาในช่องคลอด

การมีเพศสัมพันธ์ก่อนมาติดตามเพื่อรับหัตถการเลเซอร์ _____ ก่อนมาพบแพทย์ _____ วัน

ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้จากการทำหัตถการ

- เลือดออกทางช่องคลอด
- สารคัดหลั่งในช่องคลอดมากผิดปกติ
- ตกขาวผิดปกติ
- ภาวะติดเชื้อในช่องคลอด
- เจ็บหลังทำหัตถการ
- เจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ ซึ่งเกิดขึ้นหลังทำหัตถการ(ไม่เคยเป็นมาก่อนทำหัตถการ)
- อื่นๆ ระบุ _____

ความพึงพอใจหลังได้รับการทำหัตถการเลเซอร์

พอใจมาก พอใจ เฉยๆ ไม่พอใจ ไม่พอใจมาก

	1 (สัปดาห์แรก)	2 (สัปดาห์ที่ 4)	3 (สัปดาห์ที่ 8)	4 (สัปดาห์ที่ 12)
การนัดหมายครั้งที่				
การได้รับหัตถการ				X
VHI score				
VAS score				
ICIQ-VS, vaginal dryness item				

ICIQ-VS Questionnaire (Thai version)

แบบสอบถามเกี่ยวกับอาการทางช่องคลอด ICIQ – VS

คนจำนวนมากมีประสบการณ์เกี่ยวกับอาการทางช่องคลอดในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่ง คณะผู้วิจัย กำลังพยายามหา คำตอบว่าผู้ที่มีอาการทางช่องคลอดมีจำนวนเท่าไรและอาการเหล่านี้มีผลรบกวน มากน้อยเพียงใด คณะผู้วิจัย ขอขอบพระคุณถ้าท่านจะกรุณาตอบคำถามข้างล่างนี้ ให้คิดว่า โดยเฉลี่ยแล้วท่านเป็นอย่างไรในช่วง 4 สัปดาห์ที่ ผ่านมา

กรณาลงวันที่

วัน เดือน ปี

--	--	--

กรณาลงวันเกิดของท่าน

--	--	--

อาการทางช่องคลอด

1a. ท่านเคยรู้สึกปวดถ่วงๆบริเวณท้องน้อยหรือไม่

- ไม่เคย นานๆครั้ง บางครั้ง บ่อยครั้ง ตลอดเวลา

1 b. อาการดังกล่าวรบกวนท่านมากน้อยเพียงใด

โปรดวงรอบตัวเลขระหว่าง 0 ไม่รบกวนเลย และ 10 รบกวนมากที่สุด

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ไม่รบกวนเลย

รบกวนมากที่สุด

2a. ท่านมีอาการเจ็บบริเวณช่องคลอดหรือไม่

- ไม่เคย นานๆครั้ง บางครั้ง บ่อยครั้ง ตลอดเวลา

2b. อาการดังกล่าวรบกวนท่านมากน้อยเพียงใด

โปรดวงรอบตัวเลขระหว่าง 0 ไม่รบกวนเลย และ 10 รบกวนมากที่สุด

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ไม่รบกวนเลย

รบกวนมากที่สุด

3a. ท่านรู้สึกว่าการรับสัมผัสหรือความรู้สึกภายในหรือบริเวณรอบๆ ช่องคลอดของท่านลดลงหรือไม่

- ไม่เคย เล็กน้อย ปานกลาง มาก

3b. อาการดังกล่าวรบกวนท่านมากน้อยเพียงใด

โปรดวงรอบตัวเลขระหว่าง 0 ไม่รบกวนเลย (และ) 10 รบกวนมากที่สุด(

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ไม่รบกวนเลย

รบกวนมากที่สุด

4 a. ท่านรู้สึกว่าการชงคลอดของท่านหลวมหรือหย่อนเกินไปหรือไม่

ไม่เคย เล็กน้อย ปานกลาง มาก

4b. อาการดังกล่าวรบกวนท่านมากน้อยเพียงใด

โปรดวงรอบตัวเลขระหว่าง 0 ไม่รบกวนเลย และ 10 รบกวนมากที่สุด

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ไม่รบกวนเลย

รบกวนมากที่สุด

5 a. ท่านรู้สึกว่ามีก้อนหรือกระพุ้งขึ้นลงมาในช่องคลอดของท่าน หรือไม่

ไม่เคย นานๆครั้ง บางครั้ง บ่อยครั้ง ตลอดเวลา

5b. อาการดังกล่าวรบกวนท่านมากน้อยเพียงใด

โปรดวงรอบตัวเลขระหว่าง 0 ไม่รบกวนเลย และ 10 รบกวนมากที่สุด

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ไม่รบกวนเลย

รบกวนมากที่สุด

6a. ท่านรู้สึกว่ามีก้อนหรือกระพุ้งขึ้นออกมาจากช่องคลอด จนท่านสามารถคว้าได้จากภายนอกหรือเห็นได้จากภายนอกหรือไม่

ไม่เคย นานๆครั้ง บางครั้ง บ่อยครั้ง ตลอดเวลา

6b. อาการดังกล่าวรบกวนท่านมากน้อยเพียงใด

โปรดวงรอบตัวเลขระหว่าง 0 ไม่รบกวนเลย และ 10 รบกวนมากที่สุด

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ไม่รบกวนเลย

รบกวนมากที่สุด

7 a. ท่านรู้สึกว่าการชงคลอดของท่านแห้งเกินไปหรือไม่

ไม่เคย นานๆครั้ง บางครั้ง บ่อยครั้ง ตลอดเวลา

7b. อาการดังกล่าวรบกวนท่านมากน้อยเพียงใด

โปรดวงรอบตัวเลขระหว่าง 0 ไม่รบกวนเลย และ 10 รบกวนมากที่สุด

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ไม่รบกวนเลย

รบกวนมากที่สุด

8a. ท่านต้องสอดนิ้วเข้าไปในช่องคลอดเพื่อช่วยในการจับถ่าย อุจจาระหรือไม่

ไม่เคย นานๆครั้ง บางครั้ง บ่อยครั้ง ตลอดเวลา

8b. อาการดังกล่าวรบกวนท่านมากน้อยเพียงใด

โปรดวงรอบตัวเลขระหว่าง 0 ไม่รบกวนเลย และ 10 รบกวนมากที่สุด

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ไม่รบกวนเลย

รบกวนมากที่สุด

9a. ท่านรู้สึกว่าการชงคลอดของท่านคับเกินไปหรือไม่

ไม่เคย นานๆครั้ง บางครั้ง บ่อยครั้ง ตลอดเวลา

9b. อาการดังกล่าวรบกวนท่านมากน้อยเพียงใด

โปรดวงรอบตัวเลขระหว่าง 0 ไม่รบกวนเลย และ 10 รบกวนมากที่สุด

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
ไม่รบกวนเลย รบกวนมากที่สุด

ประเด็นทางเพศ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณถ้าท่านจะกรุณาตอบคำถามข้างล่างนี้ ให้คิดว่าโดยเฉลี่ยแล้วท่านเป็นอย่างไรในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา

10a. ปัจจุบันนี้ท่านยังมีเพศสัมพันธ์หรือไม่

มี ไม่มีเนื่องจากอาการทางช่องคลอดของฉันทัน ไม่มี เนื่องจากเหตุผลอื่น

ถ้าไม่มี กรุณาข้ามไปตอบคำถามข้อ 14

11a. ความกังวลเกี่ยวกับช่องคลอดของท่านมีผลรบกวนชีวิตทาง เพศของท่านหรือไม่

ไม่มี เล็กน้อย ปานกลาง มาก

11b. อาการดังกล่าวรบกวนท่านมากน้อยเพียงใด

โปรดวงรอบตัวเลขระหว่าง 0 ไม่รบกวนเลย และ 10 รบกวนมากที่สุด

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
ไม่รบกวนเลย รบกวนมากที่สุด

12a. ท่านรู้สึกว่าการอาการทางช่องคลอดส่งผลกระทบต่อความสัมพันธ์กับคู่นอนหรือคู่สมรสของท่านหรือไม่

ไม่มี เล็กน้อย ปานกลาง มาก

12b. อาการดังกล่าวรบกวนท่านมากน้อยเพียงใด

โปรดวงรอบตัวเลขระหว่าง 0 ไม่รบกวนเลย และ 10 รบกวนมากที่สุด

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
ไม่รบกวนเลย รบกวนมากที่สุด

13. ท่านมีความรู้สึกว่าการชีวิตทางเพศของท่านถูกบั่นทอนโดย อาการทางช่องคลอดมากน้อยเพียงใด

โปรดวงรอบตัวเลขระหว่าง 0 ไม่รบกวนเลย และ 10 รบกวนมากที่สุด

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
ไม่รบกวนเลย รบกวนมากที่สุด

คุณภาพชีวิต

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ท่านจะกรุณาตอบคำถามข้างล่างนี้ ให้คิดว่าโดยเฉลี่ยแล้วท่านเป็นอย่างไรในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา

14 โดยรวมแล้วอาการทางช่องคลอดรบกวนชีวิตประจำวันของ ท่านมากน้อยเพียงใด

โปรดวงรอบตัวเลขระหว่าง 0 ไม่รบกวนเลย และ 10 รบกวนมากที่สุด

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ไม่รบกวนเลย										รบกวนมากที่สุด

ขอขอบพระคุณอย่างยิ่งที่ท่านได้ตอบคำถามเหล่านี้



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

REFERENCES

1. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(1):87-94.
2. Portman DJ, Gass ML. 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(3):349-54.
3. Nappi RE, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric.* 2014;17(1):3-9.
4. Santoro N, Komi J. Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women. *J Sex Med.* 2009;6(8):2133-42.
5. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2013;20(9):888-902; quiz 3-4.
6. Hutchinson-Colas J, Segal S. Genitourinary syndrome of menopause and the use of laser therapy. *Maturitas.* 2015;82(4):342-5.
7. Rees M, Perez-Lopez FR, Ceasu I, Depypere H, Erel T, Lambrinoudaki I, et al. EMAS clinical guide: low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy. *Maturitas.* 2012;73(2):171-4.
8. Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H, Mijatovic V, Nappi RE, Simon J, et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide. *Maturitas.* 2015;82(3):308-13.
9. Palacios S, Mejia A, Neyro JL. Treatment of the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric.* 2015;18 Suppl 1:23-9.
10. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. *J Sex Med.* 2013;10(7):1790-9.
11. Bogdan Allemann I, Kaufman J. Laser principles. *Curr Probl Dermatol.* 2011;42:7-23.
12. Beasley K, Dai JM, Brown P, Lenz B, Hivnor CM. Ablative Fractional Versus Nonablative Fractional Lasers—Where Are We and How Do We Compare Differing Products? *Curr Derm Rep.* 2013;2(2):135-43.
13. Lowell GA, Stephen KI, Barbara GA, Amy PS, David LJ, Wolff K. Laser and Flashlamps in Dermatology Fritzipatrick's Dermatology in General Medicine. 8 ed: McGraw-Hill 2012. p. 2869-90.
14. Dafforn TR, Della M, Miller AD. The molecular interactions of heat shock protein 47 (Hsp47) and their implications for collagen biosynthesis. *J Biol Chem.* 2001;276(52):49310-9.
15. Prignano F, Campolmi P, Bonan P, Ricceri F, Cannarozzo G, Troiano M, et al. Fractional CO₂ laser: a novel therapeutic device upon photobiomodulation of tissue remodeling and cytokine pathway of tissue repair. *Dermatol Ther.* 2009;22 Suppl 1:S8-15.
16. Salvatore S, Leone Roberti Maggiore U, Athanasiou S, Origoni M, Candiani M, Calligaro A, et al. Histological study on the effects of microablative fractional CO₂ laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. *Menopause.* 2015;22(8):845-9.
17. Zerbinati N, Serati M, Origoni M, Candiani M, Iannitti T, Salvatore S, et al.

Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci.* 2015;30(1):429-36.

18. Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, Calligaro A, Ferrero S, Origoni M, et al. A 12-week treatment with fractional CO₂ laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric.* 2014;17(4):363-9.

19. Salvatore S, Nappi RE, Parma M, Chionna R, Lagona F, Zerbinati N, et al. Sexual function after fractional microablative CO₂ laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric.* 2015;18(2):219-25.

20. Perino A, Calligaro A, Forlani F, Tiberio C, Cucinella G, Svelato A, et al. Vulvo-vaginal atrophy: a new treatment modality using thermo-ablative fractional CO₂ laser. *Maturitas.* 2015;80(3):296-301.

21. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, Strufaldi R, Fonseca FLA, Santiago LHS, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO₂ laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause.* 2018;25(1):21-8.

22. Politano CA, Costa-Paiva L, Aguiar LB, Machado HC, Baccaro LF. Fractional CO₂ laser versus promestriene and lubricant in genitourinary syndrome of menopause: a randomized clinical trial. *Menopause.* 2019.

23. Bump RC, Mattiasson A, Bo K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(1):10-7.

24. Ettinger B, Hait H, Reape KZ, Shu H. Measuring symptom relief in studies of vaginal and vulvar atrophy: the most bothersome symptom approach. *Menopause.* 2008;15(5):885-9.

25. Bachmann GA, Notelovitz M, Kelly SJ, Thompson C. Long-term nonhormonal treatment of vaginal dryness. *Clin Pract Sex.* 1992;8:12-7.

26. Sriwat W, Manonai J, Sillaphakit C, Sarit-apirak S, Chittachoen A. Validation of the Thai Version of ICIQ-VS (International Consultation on Incontinence Questionnaire -Vaginal symptoms) in Thai Women. *Ramathibodi Med J.* 2016;39(1):1-13.

27. Sokol ER, Karram MM. An assessment of the safety and efficacy of a fractional CO₂ laser system for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Menopause.* 2016;23(10):1102-7.

28. Pitsouni E, Grigoriadis T, Tsiveleka A, Zacharakis D, Salvatore S, Athanasiou S. Microablative fractional CO₂-laser therapy and the genitourinary syndrome of menopause: An observational study. *Maturitas.* 2016;94:131-6.

29. Pieralli A, Fallani MG, Becorpi A, Bianchi C, Corioni S, Longinotti M, et al. Fractional CO₂ laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;294(4):841-6.

30. Knodel J, Chayovan N. Sexual activity among older Thais: The influence of age, gender and health. *Journal of Cross-Cultural Gerontology.* 2001;16(2):173-200.



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

VITA

NAME Purim Ruanphoo

DATE OF BIRTH 25 June 1986

PLACE OF BIRTH Chainat, Thailand

INSTITUTIONS ATTENDED Chulalongkorn University

HOME ADDRESS 6/95 Krungthep Kreetha Road, Tubchang, Saphansung, Bangkok 10250

PUBLICATION Ruanphoo P, Phupong V. Evaluation of the performance of the insulin-like growth factor-binding protein-1/alpha-fetoprotein test in diagnosing ruptured fetal membranes in pregnant women. J Perinatol. 2015;35(8):558-60.

AWARD RECEIVED Doctor of Medicine (first class honor)
Prize student award in Clinical Sciences, Graduate Division, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University
1st prize in oral presentation in Young Urogynecologist Session in The 4th Annual Meeting of APUGA 2017, Taipei, Taiwan