

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Minimálisan invazív beavatkozások hatékonysága az
infertilitás kivizsgálásában és kezelésében**

Dr. Lőrincz Judit

Témavezető: Dr. Török Péter, PhD



DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2023.

Minimálisan invazív beavatkozások hatékonysága az infertilitás kivizsgálásában és kezelésében

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében,
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Lőrincz Judit
okleveles orvosdoktor

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája
(Konzervatív orvostudományok és klinikai vizsgálatok programja) keretében

Témavezető: Dr. Török Péter, PhD

Az értekezés bírálói:

Dr. Juhász Alpár Gábor, PhD
Dr. Szűcs Miklós, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Szűcs Gabriella, az MTA doktora
tagok: Dr. Aranyosi János, PhD
Dr. Pásztor Norbert, PhD

Az értekezés védésének időpontja: 2023. december 6. 13:00
Debreceni Egyetem ÁOK Belgyógyászati Intézet
„A” épület tanterme

1. A doktori értekezés előzményei és célkitűzései

Infertilitásról - az Egészségügyi Világszervezet (WHO) definíciója szerint – akkor beszélünk, amikor egy pár (ahol a pár női tagja 35 évnél fiatalabb) rendszeres, védekezés nélküli nemi életet él, ennek ellenére egy éven belül nem jön létre a kívánt terhesség. A WHO adatai alapján a világon a párok több, mint 15%-a szenved meddőségtől, míg a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatszolgáltatása szerint Magyarországon a házaspárok megközelítőleg 20%-a szembesül a terhesség vállalásának nehézségével, melynek hátterében több tényező állhat. Egyrészt, szignifikáns növekedést mutat a szülönők és a termékeny korú nők demográfiai összetétele. A primiparák átlagos életkora évről-évre emelkedik: míg az 1980-as években 22,86-volt az első gyermeküket szülő nők átlagos életkora, addig 2020-ban Magyarországon ez a szám 28,92 évre emelkedett. A meddőség jelentős egészségpolitikai kérdéssé vált, mivel a diagnózis felállítása, a vizsgálatok, és a terápia nagyfokú anyagi terhet ró mind a betegre, mind pedig az egészségbiztosítási rendszerre.

Az meddő párok számának emelkedésének oka igen komplex, kb. 40%-ban női, 40%-ban férfi, 20%-ban pedig közös okokra vezethető vissza. A női eredetű infertilitás oka lehet funkcionális és organikus eredetű. A meddőség komoly kihívást jelent a nőgyógyászok számára az egész világon. A diagnózis felállítása sokszor multidiszciplináris feladat, a kivizsgálás során a nőgyógyász szakorvosi vizsgálat mellett endokrinológiai, genetikai, hematológiai, immunológiai, pszichológiai és urológiai kivizsgálás is szükségessé válhat.

Az infertilitás okai nagyrészt felderíthetők, és sikeresen kezelhetők. Az asszisztált reprodukciós technikák, többek között az in vitro fertilizáció (IVF), az utóbbi évtizedekben bekövetkezett fejlődésének köszönhetően sok meddő párnak jelentenek megoldást. Ezek a technológiák még mindig nagyrészt elérhetetlenek, hozzáférhetetlenek és megfizethetetlenek a világ számos részén, különösen az alacsony és közepes jövedelmű országokban. Női oldalról az IVF legfőbb indikációja és egyben a meddőség leggyakrabban előforduló és definitív oka a petevezeték okklúziója. Tuba eredetű infertilitásról beszélünk kétoldali kürtokklúzió vagy teljes hiányuk esetén. Pozitív átjárhatósági vizsgálati eredmény birtokában, (ha mindkét oldali petevezeték lezártnak bizonyul) megoldásként az asszisztált reprodukciós technikák (in vitro fertilizáció) mellett lehetőségként felmerül a rekonstrukciós reproduktív sebészet lehetősége, azaz a kürtök újra átjárhatóvá tétele. A műtétek eredményessége azonban nem haladja meg az in vitro fertilizációs technikák sikerességét, mindemellett pszichés, anyagi és fizikális megterhelést jelenthetnek a páciensek részére.

Ennek tükrében hangsúlyozni kell, hogy az asszisztált reprodukciós technikák javallata nagy felelősséggel is jár, tekintettel az ezúton fogant terhességek fokozott rizikójú perinatális jellemzőire és a módszerek kiemelt jelentőségű anyagi vonzatára. Ezért hatványozottan fontos, hogy a kürtátjárhatósági vizsgálatok kiválasztása a lehető legnagyobb pontossággal történjen, az álpozitív eredményeket csökkentve és ezáltal a felesleges beavatkozások számát is.

1561-ben Gabriele Fallopius elsőként írta le, valamint hasonlította össze más emlősök petevezetékeivel a tubákat és annak különböző szakaszait.

A kb. 10-12 cm hosszúságú mobilis, hasúri seromuscularis szerv: a páros méhkürt (petevezeték, salpinx, tuba uterina, Fallop-csatorna) a Müller-cső származéka, amelyet funkcionális szempontból intramurális, izmikus, infundibuláris és ampulláris szakaszra tagolunk. A petevezetékek és az uterus üregének vizsgálatához elengedhetetlen az anatómiai és szövettani képletek pontos ismerete.

A tuba ampullaris részének distalis szakaszában történik rendszerint az ovum megtermékenyülése. Innen, az izomréteg perisztaltikus mozgásának köszönhetően az embrió proximális irányba halad a csillós hámsejtek közreműködésével. A tuba uterinák nyálkahártyáján folyamatos áramlásban van a nyákréteg, mely a méhüreg irányába, a tubák falában lévő simaizom rétegek perisztaltikus összehúzódásai révén biztosítják a petesejt vándorlását. A spermiumok aktív ostoros mozgással, az áramlással ellentétes irányban haladnak fel a petevezetőkön. A nyáknak emellett védőfunkciója is van, azáltal, hogy meggátolja a kórokozók terjedését a nyakcsatornán keresztül.

Az izomszövet biztosítja a tubák méhüreg felé történő perisztaltikus mozgását. A simaizom réteg egy belső, egy középső körkörös, valamint egy vékonyabb külső hosszanti rétegből áll. Az ampulláris szakasz felé haladva a simaizomsejtek mennyisége egyre csökken.

A petevezetékek elzáródásának oka lehet gyulladásos folyamatok eredménye: korábbi lázas állapot, vetélés, aszcendáló fertőzések: Chlamydia, Gonorrhoea, tuberkulózis. A tubák funkciósökkenéséhez vezethet a ciliáris szőrszálak károsodása. Sebészeti beavatkozások, kismencedei műtétek utáni adhéziók petevezeték elzáródást okozhatnak. Elzáródott tubák esetén a spermiumok, illetve a blasztociszták transzportja sérül.

William Tyler Smith már 1849-ben feltételezte, hogy az infertilitás oka a tuba uterinák elzáródása lehet, és ennek megoldására, hüvelyen keresztül felvezetett bálnacsont tűt tartalmazó J-alakú ezüst kanült használt.

A jelenleg alkalmazott petevezeték-átjárhatósági vizsgálatok során a cervixen keresztül a méh üregébe kontrasztanyagot juttatunk, majd a kismencedébe történő megjelenésüket

meghatározott képalkotó módszerek segítségével vizualizáljuk. Az kürtátjárhatósági vizsgálmódszereket két nagy csoportra: direkt és indirekt módszerekre oszthatjuk.

2.1 Indirekt módszerek:

- röntgen képalkotással végzett hiszteroszalpingográfia (HSG)
- ultrahang képalkotással végzett hiszteroszalpingográfia (SHSG) gyári kontrasztoldattal (hystero-contrast-salpingography, HyCoSy) vagy fiziológiás sóoldattal (saline infusion sonography, SIS)
- radionuklid izotóppal végzett hiszteroszalpingo-szcintigráfia (HSSG)

2.1.1 HSG – hiszteroszalpingográfia

A hiszteroszalpingográfia (HSG) egy röntgen-kontrasztanyagos eljárás, amely a méhüreg alaki rendellenességeiről és a petevezetékek állapotáról pontos képet ad.

Novenov 1909-ben az elsők között alkalmazott Lugol oldatot a petevezetékek vizsgálatára. 1910-ben Rindfleish bizmut emulziót használt a tubák kirajzolására, majd 1922-ben Sicard Fureshier Lipidolt kezdett alkalmazni, amely 40% jódot tartalmazott mákolajjal emulgeálva. A vízdéköny kontrasztanyag csak 1950 után került bevezetésre, a korábbi hiperozmoláris oldatok rossz tolerálhatósága miatt (nagy fájdalmat generált mind vizsgálat közben, mind pedig utána). A hiszteroszalpingográfia, rövid altatásban, ultrarövid anesztéziában végezhető. A Cusco féle eszköz behelyezése után kb. 20 ml vízdéköny jódalapú kontrasztanyagot juttatunk a méh üregébe. Ehhez régebben merev Schultze eszközt használtunk, újabban vékony, ballonos Foley-katétert alkalmazunk. Élettani viszonyok esetén fokozatosan kontrasztanyaggal telődik a méh, majd az egészséges, átjárható petevezetéseken átjutva gyorsan megjelenik a kontrasztanyag a szabad hasüregben is. Az átjárhatósági vizsgálatot átvilágító berendezés (röntgen) használatával szem ellenőrzés mellett végezzük, és anteroposterior (AP) irányú felvételeket készítünk.

Ezen módszer alkalmazása során a petefészkeket ért sugárzás mértéke megközelítőleg 10 mGy körül van, ami elfogadható érték. Fontos annak is az ismerete, hogy míg a megtermékenyített petesejt radioszenzitív, addig a megtermékenyítés előtt álló ovum relatíve radiorezisztens.

A hiszteroszalpingográfia során irodalmi adatok alapján a vizsgálatok 1%-ban fordult elő valamilyen szövődmény, például vérzés, intravazáció, fájdalom, perforáció vagy allergiás reakció.

Napjainkban a HSG a meddőségi kivizsgálása során több intézményben még rutinszerűen végzett eljárás. A vizsgálat kontraindikációját képezi pl.: jódallergia, vesebetegségek, szívelégtelenség, szepszis, szexuális úton terjedő akut betegségek, graviditás. A kürtátjárhatósági vizsgálat a ciklus 6. és 12. napja között végezhető el a legnagyobb biztonsággal. Lezárt kürtök esetén gyakran terápiás hatású is lehet a vizsgálat, az ún. „tubal flushing” hatás révén a kontrasztanyag áramlása szabaddá teheti a tubák üregrendszerét [Mohiyiddeen 2015]. A HSG egyik hátránya, hogy a kismencedei viszonyokról nem kapunk információt, altatást igényel, valamint csekély mértékű röntgensugár terheléssel járhat. Hét tanulmány metaanalízise alapján, amely során 4521 nő átjárhatósági vizsgálatát elemezték, a gold standardnak számító laparoscópiához hasonlítva a módszer specificitása 86%, szenzitivitása 53%-nak bizonyult valamelyik tubát érintő elzáródás detektálására. Egy másik vizsgálatban a hiszteroszalpingográfia specificitása 83%, szenzitivitása 65% volt a tuba uterinák átjárhatóságára vonatkozóan.

2.1.2 HyCoSy- Hisztero-kontraszt-szalpingographia vagy SHSG – Sono-hysterosalipngography

1989-ben használt először transzvaginális ultrahangvizsgálat közben kontrasztanyagot a kürtátjárhatóság megítélésére Deichert és Schlieff. Az eljárás során, melyet hisztero-kontraszt-szalpingográfiának (hystero-contrast-sonography, HyCoSy) neveztek, relatíve gyorsan és egyszerűen vizsgálható az uterus ürege és a tuba uterinák átjárhatósága. A beavatkozáskor az uterus üregébe vékony katétert vezetve, kontrasztanyagot fecskendezünk be, majd az elvégzett ultrahangvizsgálat során real-time kapunk képet a méh üregéről, a tubákról és a petefészkekről. Ahogyan a kontrasztanyag a méh üregéből a tubákon áthalad, meggyőződhetünk a folyadék áramlásáról, ill. a lezárt szakasz lokalizációjáról is.

A kontrasztanyag lehet galaktóz oldat (pl.: Echovist, Schering AG, Berlin, Németország), vagy fiziológiás sóoldat is (saline infusion sonography, SIS). Utóbbi esetben a petevezetékek lefutása nehezen vizualizálható, de az uterus körül megjelenő echomentes folyadék igazolja, hogy legalább az egyik petevezeték átjárható. A vizsgálat előtt és közben fájdalomcsillapítás, vagy bódítás nem szükséges, ezen átjárhatósági vizsgálatot ambulanter végezzük üres hólyag mellett, nőgyógyászati vizsgálóasztalon transzvaginális ultrahang készülékkel. Kezdő lépésként egy áttekintő ultrahang vizsgálattal (TVS) ellenőrizzük az uterus, a méhnyak, a méhnyálkahártya és a petefészkek állapotát és lokalizációját. A hüvely és a méhnyak dezinficiálását követően kis méretű katétert (pl. 8Ch ballonos hólyagkatéter) vezetünk fel az uterus üregbe, majd ultrahang

(TVS) ellenőrzés mellett a katéteren keresztül lassan disztendáló sóoldatot fecskendezünk a méhüregbe. A kontrasztanyag hyperechogén, a sóoldat pedig anechogen megjelenésű. Color, illetve power Doppler vizsgálattal kiegészítve, a folyadékáramlás láthatóvá tehető. Az SHSG közvetlenül a menstruáció után, a ciklus 10. napjáig végezhető el biztonsággal. A beavatkozáshoz altatás nem szükséges, csak minimális, menstruációs fájdalomhoz hasonlítható alhasi diszkomfort érzéssel jár. Ritka szövődmények közé sorolható a hashártya irritációja okozta hányinger, hányás, tenziócsökkenés és erős fájdalom.

A hiszteroszalpingográfia (HSG) és a hiszteroszalpingo-szonográfia (SHSG) összehasonlításakor irodalmi adatok alapján az SHSG mondható kedvezőbbnek, mivel a röntgen alapú módszerrel ellentétben, nem jár sugárterheléssel és ambulanter végezhető. Az SHSG jó szenzitivitású és specificitású petevezeték-átjárhatósági vizsgálmódszer, mely a méhúri eltérések, például méhtest polipok, submucosus miómák diagnosztikájában is kitűnő. Egy 2011-ben készült tanulmány írta le, hogy mind HSG, mind pedig HyCoSy vizsgálaton átesett páciensek esetében a specificitás és szenzitivás tekintetében a két módszer egyenértékűnek bizonyult. Érdekes megállapítás azonban, hogy a bal oldali átjárhatóság kimutathatósága elmarad a jobb oldaliétól.

2.1.3 Hiszteroszalpingo-szcintigráfia (HSSG)

A nőgyógyászatban az 1900-as évek második fele óta használják a hisztero-szalpingo radionuklid szcintigráfiát (HSSG). Az élő szervezetben zajló folyamatok nyomon követésére Hevesy György (1885-1966) alkalmazott először radioaktív izotópot 1923-ban. Munkája elismerésül 1943-ban Nobel díjban részesítették. 1957-ben H.O. Anger feltalálta a gamma-kamerát. A hiszteroszalpingo-szcintigráfiát először Iturralde és Venter írta le 1979-ben, majd 1991-ig több alkalommal módosították az eljárást. Technécium-99m human albumin (ppmTc-HAM) radioaktív részecskék migrációját követve vizualizálták a női reproduktív rendszerben a fornixtól a peritoneális üregig vezető utak átjárhatóságát.

2.2 Direkt módszerek:

- hastükrözéses petevezeték átjárhatósági vizsgálat, laparoszkópos kromohidrotubáció
- transzvaginális hidrolaparoszkópia (TVHL)
- office hiszteroszkópia – szelektív pertubáció (OHSC - SPT)

2.2.1 Laparoszkópia – kromohidrotubáció (LSC-CHT)

A laparoszkópia elődjét, a culdoscopiat, amely elnevezés a francia cul de sac szóból ered (jelentése: Douglas üreg) 1940-ben végezték először. A beavatkozás során a fényoptikát a hátsó hüvelyboltozaton keresztül a hasüregbe vezették, mely lehetőséget adott a kismencede, így a petefészkek és tuba uterinák obszervációjára is. Az évek során a kezdetleges culdoscopiából fejlődött ki a laparoszkópia, amely ma a nőgyógyászati műtétek egyik leggyakrabban használt diagnosztikus és operatív műtéti technika. Ezután került sor a hidrolaparoszkópia bevezetésére. A meddőségi kivizsgálás „gold standard” -ja jelenleg is a laparoszkópia során végezhető kromopertubáció (LSC-CHT), mely a tuba ueterinák átjárhatóságát vizsgálja (hiszteroszkópiával kombinálva vagy anélkül). A műtét során metilén-kék festéket juttatunk a cervixbe helyezett eszközön keresztül az uterus üregébe, mely festékanyag feltölti az üreget, végighalad a tubákon, végül kifolyik a hasüreg felé. A hasüregben látható metilén-kék festék a tubák átjárhatóságának biztos jele. A laparoszkópia előnye továbbá az egyéb hasüregi elváltozások detektálása, valamint az, hogy egyúttal az elváltozások azonnali megoldására is lehetőség nyílik a műtét során.

Mindamellett, hogy a laparoszkópos kromohidrotubáció szenzitivitása és specificitása a legmagasabb, és ezáltal a legmegbízhatóbb átjárhatósági módszernek tekinthető, nem elhanyagolható az invazivitása, mely a páciensek számára nagyobb terheléssel jár. Számolni kell az altatással járó kockázattal, a bélsérülés és a vérzéses szövődmények eshetőségével is. Ezért első lépcsős módszerként a kürtátjárhatóság vizsgálatára napjainkban ritkán alkalmazzuk. Elsőbbség azonban, hogy a HSG vagy ultrahang vizsgálat során nem, vagy nehezen felismerhető kórokok (pl.: a meddőség egyik gyakori oka, az endometriózis) diagnosztizálására is lehetőséget ad, valamint az operatív megoldások is egyúttal elérhetőek. A laparoszkópia fontosságát támasztja alá továbbá az a korábbi tanulmány is, melyben leírásra került, hogy 100 esetből, ahol a HSG negatív volt, azaz a kürtök átjárhatóak voltak, az ezt követően elvégzett laparoszkópia során 68 esetben találtak váratlan eltérést a kismencedében. Egy másik vizsgálatban ugyancsak figyelemre méltó adatokat közöltek: negatív HSG vizsgálatot követően elvégzett laparoszkópia során 49%-ban volt valamilyen enyhe patológiája (endometriózis, adhézio) a betegeknek.

2.2.2 TVHL – transzvaginális hidrolaparoszkópia

1998-ban Leuvenben Stefan Gordts alkalmazta először a a culdoscopia, a laparoszkópia és a hiszteroszkópia kombinációjából kialakított transzvaginális hidrolaparoszkópiát (TVHL). A beavatkozás során a hüvely hátsó boltozatán kis metszést ejtünk, a kismedencébe fiziológiás sóoldatot juttatunk, majd a hasüregbe vezetett endoszkóp segítségével a tuba uterinák és az ováriumok is megfigyelhetők. Itt is kiemelendő, hogy a meddőséget okozó endometriózis predilekciós helyei: a petevezetők, az ováriumok, a Douglas-üreg, a sacrouterin szalagok, a hátsó latum lemezek kiválóan tanulmányozhatók az eljárás során a megfelelő látószögű optikát alkalmazva. Ezen kívül a kromopertubáció is könnyedén elvégezhető, így módon a metilén-kék festék hasüregi megjelenését szintén meg lehet figyelni.

Irodalmi érdekesség, hogy TVHL során volt alkalmuk először a szerzőknek megfigyelni az ovuláció kapcsán kiszabadult petesejt fimbriális felvételét a petevezetékbe. A transzvaginális hidrolaparoszkópia lokális anesztéziában történik, a gold standard LSC-vel ellentétben altatás nem szükséges. Az eljárás alapvető feltétele a negatív vaginális vizsgálat és negatív transzvaginális ultrahang lelet.

A TVHL első lépése a meddőségi kivizsgálás keretein belül egy diagnosztikus hiszteroszkópia. A méh üregébe vékony (8 Ch) ballonkatétert vezetünk a kromohidrotubáció érdekében. Ezt követően lokális érzéstelenítést alkalmazva, apró metszést ejtünk a hüvely hátsó boltozatán, és a metszésen keresztül bevezetésre kerül egy speciális transzvaginális endoszkópos eszköz. Következő lépésként 300 ml fiziológiás sóoldattal töltjük fel a kismedencét.

A transzvaginális hidrolaparoszkópia egy biztonságos, gyors és kevésbé megterhelő, ambulanter végezhető beavatkozás. A TVHL során a petevezetékek átjárhatósági vizsgálata mellett, az eszközpark bővítésével több operatív beavatkozással is kiegészíthető az ambulanter, altatás nélkül végezhető vizsgálat (pl.: kismedencei összenövések oldása, petefészek cysta punkciója, petefészek drilling).

2.2.3 Office hiszteroszkópia - szelektív pertubáció (SPT)

Magyarországon 1984 óta elérhető a nőgyógyászatban a hiszteroszkópia. A tudomány fejlődésével kifejlesztésre kerültek egyre kisebb átmérőjű, flexibilis, precíziós műszerek, melyek lehetővé tették, hogy akár altatás nélkül, fájdalommentesen kivitelezhető legyen ambulánsan is a méhtükrözés. Napjainkban, az office hiszteroszkópos ún. „no-touch” technika

során, a 3 mm-es optikák használatával már hüvelylapocra, a nagy fájdalommal járó méhszáj rögzítésre, szondázásra és tágitásra sincs szükség.

A fejlett technológiának és a kiváló képminőségnek köszönhetően a HSG-hez vagy SHSG-hez képest jóval részletesebb képet láthatunk az uterus üregéről és a tubaszájadékokról, valamint a felismerésre került méhüri patológiák (pl.: polip, mióma, septum) a „see and treat” elvek alapján, az kisméretű, operatív eszközök segítségével azonnal el is távolíthatóak és szövettani vizsgálatra küldhetőek. Ez a forradalmian új vizsgáló módszer, és a hiszteroszkópia térhódítása felvetette a petevezetők vizsgálatának lehetőségét is.

A kürtátjárhatóság vizsgálatához egy munkacsatornával is rendelkező optikai hüvelyre van szükség, melynek segítségével egy vékony műanyag katétert vezetünk fel a tubaszájadékhoz. Mindkét oldalon külön-külön (innen ered a szelektív pertubáció elnevezés) metilén-kék festéket fecskendezünk a petevezetékbe. A fiziológias sóoldattal disztendált uterus üregében így módon jól követhetővé válik az átlátszó katéterben megjelenő metilén-kék festék. Abban az esetben, ha a petevezeték átjárható, úgy a festék oldat átáramlik és az uterusür átlátszó marad, okklúzió esetén pedig a metilén-kék oldat visszaáramlik a méh üregébe kékre színezve a disztendáló médiát. Az office hiszteroszkópia során végzett szelektív pertubáció (OHSC-SPT) legnagyobb előnye a többi eljáráshoz képest a szelektivitása. Irodalmi adatok alapján a módszer specificitása 100%, szenzitivitása 87,5%.

Célkitűzések

Célunk, a jelen értekezés alapjául szolgáló kutatások során a modern meddőségi kivizsgálás újabb aspektusainak ismertetése, jelentősége, aktualitása a tudományágon belül, ezek összehasonlítása, és esetlegesen egyes határterületek bevonásával újabb eljárások kifejlesztése, vagy a meglévő technikák modernizálása volt.

Az ezzel foglalkozó szakirodalomban számos olyan területet írtak le, amelyek még csak feltételezések vagy nem elég részletesek (összenövések, uterus és tuba kontrakciók...stb.), de nagyban befolyásolják a módszerek eredményességét.

Munkacsoportunk által vizsgált két indirekt és egy direkt módszer, melyek értekezésem fő tárgyát képezik:

1. Új minimál invazív eljárások a petevezetők vizsgálatában
- buborék jel prediktív értéke hiszteroszkópia során: az irodalomban korábban már leírásra került a meddőségi kivizsgálás keretein belül végzett HSC-LSC során észlelt indirekt

buborék-jel. Ez a mellékletként észlelt jelenség indirekt módon utalhat a petevezetékek átjárhatóságára.

2. Ismert módszerek módosítása jobb eredmények elérésének céljából

- HSSG (hisztero-szalpingoszcintigráfia) SPECT-CT-vel kiegészítve: a petevezeték-átjárhatóság egyik indirekt vizsgálómódszere az izotópos kürtátjárhatósági vizsgálat (kürtszcintigráfia, HSSG), melyet SPECT CT vizsgálattal kiegészítve alkalmaztunk a gyakorlatban.

3. Office hiszteroszkópia során végzett szelektív pertubáció eredményeinek vizsgálata:

- ennek a tanulmánynak az volt a célja, hogy értékeljük a szelektív petevezeték kanülálást és a kromopertubáció eredményeit szubfertilis nőknél office hiszteroszkópia során.

2. Az értekezés új tudományos eredményei

Indirekt buborék-jel vizsgálata hiszteroszkópia során

Ezt a prevalencia vizsgálatot 2015. december 1. és 2016. december 31. között a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján végeztük. A vizsgálatban 61 nőbeteg vett részt.

A tanulmányt a Helyi Etikai Bizottság hagyta jóvá, illetve a STROBE tanulmány és a Helsinki Nyilatkozat alapján készült. A beavatkozások előtt minden résztvevőtől részletes tájékoztatást követően írásos beleegyezést nyertünk. Minden beteg 18-45 év közötti nő volt, a vizsgálatra legalább 1 éves meddő periódust követően (35 éven felülieknél 6 hónapos meddő periódus) jelentkezett. A protokollt követve, a beválogatási kritériumok szerint alkalmas volt az a páciens a vizsgálatra, aki negatív STD, funkcionális és andrológiai eredményekkel rendelkezett. Fennálló méhüri patológia pl.: endometrium polips, submucosus mióma, adhézio kizáró tényezők voltak. A meddőségi kivizsgálás részeként hisztero-laparoszkópiát (HSC+LSC) végeztünk minden esetben a kismencede, a petevezetékek átjárhatósága és a méh üregének vizsgálata céljából. A beavatkozások steril műtői körülmények között, általános anesztéziában történtek. Első lépésként diagnosztikus hiszteroszkópiát végeztünk: 2.9 mm-es merevfalú optikával, 3.7 mm-es hüvellyel (EMD-Magyarország). A műtét minden esetben follikuláris fázisban történt a ciklus 5. és 12. napja között. A méh üregének feltérképezését követően, a méhnyálkahártya megtekintése, majd a tubaszájadékok azonosítását követően légbuborékokat

juttattunk be a méh üregébe, majd a buborékok mozgását legalább 30 másodpercig figyeltük, és követtük mindkét tubaszájadék felé. A buborékok tubaszájadékokon keresztül történő petevezeték felé tartó mozgását rögzítettük. A hiszteroszkóp eltávolítása után egy 8 Fr katétert helyeztünk a méh üregébe, majd 2 ml sóoldattal felfújtuk.

Ezt követően diagnosztikus laparoszkópiát, és ennek során kromohidrotubációt végeztük, illetve szükség esetén egyéb operatív beavatkozásokat. A petevezeték-átjárhatóságot 20 ml festékkel teszteltük (1 ml metilin-kék (Patent Blue) 1000 ml sóoldatban hígítva). A pertubáció eredményét is minden esetben rögzítettük. A mintaszám 122 volt, mivel mind a 61 páciensnél az 1-1 kürtöt külön eseményként vizsgáltuk.

A vizsgálati alanyokat alcsoportokra osztottuk az átjárhatósági vizsgálatok típusa és a kürtök átjárhatósága alapján, azaz buborék-jel és kromohidrotubáció során megfigyelt átjárhatóság alapján. Ez mindkét oldali petevezetékre külön-külön vonatkoztatva, illetve dichotomizálva „nem átjárható egyik oldal sem” és „átjárható valamely oldali kürt” alcsoportokra. Az összehasonlító elemzésekhez Student-féle T-próbát vagy Mann-Whitney-tesztet, illetve Chi-négyzet vagy Fisher-féle egzakt próbát használtunk és az összes statisztikai elemzést SPSS 21.0 verziójával (IBM Corp., Armonk, NY) készítettük. A szenzitivitás, specificitás, valamint a pozitív és negatív prediktív értékek számításához kereszttáblákat használtunk. A szignifikancia szintet $p < 0,05$ -nek vettük. Ami a klinikai vizsgálati eredményeket illeti: egyezményesen az orvosi gyakorlatban a negatív eredmények általában egészségeset jelölnek, míg a pozitív eredmény abnormális állapotot jelent. Azonban munkacsoportunk a hiszteroszkópia során a tubaszájadékon keresztül haladó buborék-jelet, mely a petevezeték átjárhatóságára utal pozitív eredményként rögzítette. Ebben a témában a szakirodalom kissé homályos, ezért nagyon fontos a negatív és pozitív eredmények pontos meghatározása.

Hiszterosalpingo szcintigráfia a petevezeték-átjárhatóság vizsgálatára

Ezt a prospektív, kohorsz vizsgálatot munkacsoportunk 2017 januárja és 2020 januárja között a Debreceni Egyetem Nukleáris Medicina Intézetében végezte. A tanulmány a helyi Etikai Bizottság jóváhagyásával (protokoll szám: DERKEB/IKEB 4738-2017) készült. A vizsgálat minden résztvevő tájékozott beleegyezésével történt. A beválogatási kritériumok között szerepelt: primer vagy szekunder ismeretlen eredetű infertilitás, kizáró tényező volt: kóros karyotípus (beleértve a partneré is), trombofília (V-ös faktor Leiden mutáció, protrombin mutáció, antifosfolipid szindróma), csökkent petefészek rezerv (ha az FSH 3. ciklusnapon > 10 mUI/mL, az antrális follikulus szám 5-7 közötti, illetve az AMH 0,5-1,1 ng/ml közötti), súlyos

endometriózis (ASRM osztályozás III-IV. stádiuma), 30 kg/m²-nél magasabb testtömeg index (BMI), pozitív vizelet terhességi teszt, húgyúti panaszok, rosszindulatú daganat, vagy méh patológiák (polip, mióma, méhen belüli összenövések, méhnyak szűkület), egyéb súlyos állapotok (pl.: súlyos szívbetegség, szisztémás betegség), valamint 45 év feletti életkor.

A vizsgálatok minden esetben a késői follikuláris fázisban, 7-14. ciklusnap között kerültek elvégzésre. A betegek kőmetsző helyzetben kerültek lefektetésre a gamma-kamera, a sugárzást regisztráló berendezés asztalára, úgy, hogy a vizsgálathoz használt gamma kamera anterior irányból nézett a medencére.

Három különböző módszert alkalmaztunk:

1. „A” módszer vagy egyszerű dinamikus módszer, mely során a cervixen keresztül a méh üregébe vezetett kanülön keresztül 37 MBq 99mTc nanoalbumint fecskendeztünk, és egy 20 perces (40x30 másodperces) dinamikus vizsgálatot végeztünk
2. „B” módszer vagy forszírozott dinamikus módszer, mely során a radionuklid oldatot egy vékony katéteren keresztül, a belső méhszáj fölé juttatva, a méh üregébe fecskendeztük annak érdekében, hogy elkerüljük a cervikális faktorok befolyását, illetve az aktív petevezeték-transzport jobb értékelhetősége miatt. Ezt követően egy ballon katétert a méhüregében fiziológiás sóoldattal felfújtunk, majd 5 ml sóoldatot a katéterbe fecskendezve a radiofarmakon petevezetékeken történő átjutását forszíroztuk, és egy 5 perces (10x30 másodperces) dinamikus felvételeket rögzítettünk.
3. „C” módszer vagy SPECT/CT: a forszírozott dinamikus módszert további kismedencei SPECT/CT vizsgálat követte a kismedencei terület aktivitásának lokalizációjára, illetve kontamináció kizárása céljából: a fenék alatti bőrön összegyűlő radioaktív anyag azonosítására. A SPECT 3D-s képeket képez, gamma kamerákat használva a belső sugárzás észlelésére.

Részletes tájékoztatást követően a paciensek aláírták a beleegyező nyilatkozatot. A paciensek kőmetsző helyzetben kerültek a vizsgálóasztalra. A 99mTc-vel jelölt humán szérum albumin mikrogömböket 1 ml sóoldatban szuszpendáltuk. Hüvelyi feltárást követően a méhszájon keresztül a méhüregébe vezettünk egy flexibilis szilikon katétert, majd a radioaktív izotópokkal jelölt mikrogömböket tartalmazó oldatot a méh üregébe fecskendeztük. Ezt követően a három fentebb említett módszer (A, B, C) egyikét alkalmaztuk. A sorozat antero-posterior szcintigramok rögzítése 20 percen keresztül gamma kamera segítségével történt (Mediso Kft. Budapest, Magyarország). A kamera által leképezett 2 dimenziós felvételeken a radioaktivitás relatív eloszlása színes nyomatok képében jelent meg.

A „C” módszer során SPECT/CT AnyScan SPECT/CT FLEX hibrid gamma kamerát (Mediso Kft. Budapest, Magyarország) használtunk az alábbi specifikációkkal: 128x128 mátrixméret, 10 másodperc/képkocka, csőfeszültség 120 kV és 5 mAs, 1,5 ágysebesség és 90 rpm forgási sebesség.

A pácienseknek az adott ciklusban fogamzásgátlás volt ajánlott. A vizsgálatok során a referencia standard módszer a laparoszko-pos chromohydrotubáció volt. Negatívnak értékeltük a vizsgálatot, ha legalább az egyik kürt átjárhatónak bizonyult, és pozitívnak, ha mindkét petevezető lezárt volt. Összehasonlítottuk a dinamikus alap, az utóöblítéses dinamikus, illetve a SPECT/CT vizsgálatok adatait a referencia vizsgálatok (LSC-CHT) eredményeivel.

Office hiszteroszkópia során végzett szelektív pertubáció

Ezt a keresztmetszeti vizsgálatot debreceni meddőségi ambulanciánkon végeztük 2018 és 2022 között. A tanulmányt a Helyi Etikai Bizottság jóváhagyta, és a Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) irányelveinek megfelelően készült. A vizsgálat előtt minden résztvevőtől tájékozott beleegyezést kaptunk. Valamennyi beteg 18 és 45 év közötti volt, és az anamnézisben legalább egy éves meddőségi periódus szerepel (6 hónap a 35 év feletti betegek esetében). A beválogatási kritériumok közé tartozott a negatív STD-teszt, negatív funkcionális teszt és a partner negatív andrológiai státusza.

A beavatkozások előtt és után minden esetben 3D ultrahangot használtunk a méhüreg értékelésére, majd a meddőségi kivizsgálás részeként először ambuláns hiszteroszkópiát végeztünk a petevezeték átjárhatóságának és a méh üregének vizsgálatára.

Minden beavatkozás a rendelő vizsgálóhelyiségében történt, általános érzéstelenítés nélkül. Helyi érzéstelenítést (a cervix lidocain infiltrációját, vagy a nyakcsatorna és a méhüreg lidocain géles feltöltését), pszichés vezetést, illetve inhalatív dinitrogén-oxidot ajánlottunk a betegeknek hatékony fájdalomcsillapításként. Első lépésként diagnosztikus hiszteroszkópiát végeztünk 2,9 mm-es merev optikát alkalmazva, 3,7 mm-es hüvellyel (EMD-Magyarország). A műtét a follikuláris fázisban, a ciklus 5. és 12. napja között történt. A normál méhüreg, a méhnyálkahártya és a kürt beszájadzásának azonosítása után egy rugalmas műanyag katétert (Cavafix; B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Németország) vezettünk be az eszköz munkacsatornáján keresztül. Normál fiziológiás sóoldatot (0,9%-os nátrium-klorid) használtunk a disztendáláshoz. A hiszteroszkópot a méhnyak megragadása vagy tágítása nélkül helyeztük be a nyakcsatornába. Az optikához digitális kamerát csatlakoztattunk, hogy az eredményeket objektíven értékelni és dokumentálni lehessen. Ezután a munkacsatornán keresztül egy 1,7 mm-es műanyag katétert vezettünk be, melynek hegyét a tubaszájadéjba

helyeztük. A katéteren keresztül lassan 2-10 ml metilénkék festéket (Patente Blue, 2 ml 1000 ml sóoldatban) fecskendezünk be. Ha a petevezeték átjárható, a kék folyadék gyorsan tovaáramlik, és nem jelenik meg a méh üregében. A méhnyálkahártya normál színű, míg a katéter kék színű a benne áramló metilén-kék festék miatt. Azonban, ha a petevezeték lezárt, a méh üregében lévő disztendáló média kékre színeződik a metilén-kék festék visszaáramlása miatt. A petevezeték átjárhatóságának értékelése után a kék festék 3-4 másodpercen belül kitisztult, és az egész eljárást megismételtük a másik oldalon. A teljes vizsgálati idő átlagosan körülbelül 4-8 percet vett igénybe.

Eredmények és statisztikai analízis

Indirekt buborék-jel vizsgálata hiszteroszkópia során

A vizsgálatban 61 páciens vett részt. Minden beavatkozás komplikációmentesen zajlott. A betegek átlagos életkora $32,0 \pm 4,36$ év, átlagos testtömeg indexük (BMI) $22,7 \pm 4,19$ kg/m² volt. A vizsgálat indikációját primer vagy szekunder sterilitás képezte. Az átlagos meddő periódus időtartama 29,4 hónap volt. A kezdő lépés diagnosztikus hiszteroszkópia volt. Mindkét oldali tubaszájadékot azonosítottuk, így a légbuborékok mozgása megbízhatóan értékelhető volt. Az indirekt buborék-jel módszer alapján a 61 vizsgált alany összesen 122 kürtjéből 36 (29,5%) esetben volt elzáródva a jobb oldali petevezeték, és 33 (27%) esetben volt elzáródva a bal oldali. A referencia módszer (LSC-CHT) 57 (46,7%) elzáródott petevezetékét igazolt.

Ez alapján értékeltük a hiszteroszkópia során észlelt indirekt buborék-jel specificitását, szenzitivitását, pozitív (PPV) és negatív prediktív értékét (NPV).

Nem találtunk bizonyítékot a kor, a magasság, a súly, valamint a BMI különbségére az indirekt buborék-jel kategóriák között, azonban megfigyelhető volt, hogy a laparoszkópos kromohidrotubáció során átjárhatónak bizonyult kürtök csoportjában szignifikánsabb fiatalabb volt az életkor és alacsonyabb volt a BMI ahhoz a csoporthoz képest, ahol a petevezetékek lezártak voltak.

Kereszt táblák segítségével kiszámítottuk a specificitást, szenzitivitást, pozitív (PPV) és negatív prediktív értéket (NPV) indirekt buborék-jel esetén, referenciaként a laparoszkópos kromohidrotubációt véve. A buborék-jel szenzitivitása 73.2 % (57.1-85.8 %, 95 % CI), specificitása 70 % (45.7-88.1 %, 95 % CI), pozitív prediktív értéke 83.3 % (67.2-93.6 %, 95 % CI), negatív prediktív értéke 56 % (34.9-75.6 %, 95 % CI) volt bármely petevezeték

átjárhatósága esetén. Annak érdekében, hogy a buborék-jel osztályozási módszerét részletesebben le tudjuk írni, az analízist megismételtük kürtönként.

A bal oldalon a szenzitivitás 65.6 % (46.8-81.4 %, 95 % CI) a specificitás 75.9 % (56.5-89.7 %, 95 % CI), a pozitív prediktív érték 75 % (55.1-89.3 %, 95 % CI) a negatív prediktív érték 66.7 % (48.2-82.0 %, 95 % CI) volt.

A jobb oldali petevezeték esetén gyengébb eredmények születtek: a szenzitivitás 48.5 % (30.8-66.5 %, 95 % CI), a specificitás 67.9 % (47.6-84.1 %, 95 % CI), a pozitív és a negatív prediktív érték pedig 64 % (42.5-82.0 %, 95 % CI) és 52.8 % (35.5-69.6 %, 95 % CI) volt.

Hiszteroszalpingo-szcintigráfia a petevezetékek átjárhatóságának vizsgálatára

A statisztikai elemzést STATA 14.1-es verziójával készítettük (STATA Corp, College Station TX, USA). A folyamatos változókat átlag $\pm$ standard eltérésként (SD), a dichotóm adatokat abszolút számként és százalékként jelöltük. A csoportok közötti arányok különbségét Khi-négyzet teszt segítségével elemeztük. A szignifikancia szint $p < 0,05$ -nek volt beállítva. A szenzitivitás, specificitás, pozitív prediktív érték és negatív prediktív érték meghatározása 95%-os konfidencia intervallumokat használtunk a binomiális eloszláshoz Wilson-tétel alkalmazásával.

A tanulmány során 70 meddő nőbetegét vizsgáltunk. Az átlagéletkor 30.87 ± 4.24 év volt. Az átlagos követési idő 469 nap (77-1121 nap) volt. A meddőség átlagos időtartama páciensenként 2,09 év volt. Összehasonlítottuk az egyszerű dinamikus, a forszírozott dinamikus és a SPECT/CT eredményeket. Diagnosztikai teljesítményük alapján értékeltük az egyes akvizíciós módszereket. Az egyszerű dinamikus vizsgálat („A” módszer) során 29 páciensnél mindkét petevezeték lezártnak bizonyult, 28 esetben csak az egyik oldal volt elzáródva, 13 esetben pedig mindkét oldali kürt átjárható volt. Így a szenzitivitás 87.5%, a specificitás 71.7%, a pozitív és negatív prediktív érték pedig 31.8%, és 97.4%-nak bizonyult.

A forszírozott dinamikus vizsgálat („B” módszer) során 21 páciens esetében mindkét petevezeték átjárható volt, 28 nőbetegnél csak az egyik oldali kürt volt elzáródva, 21 esetben pedig mindkét oldal átjárható volt, így elérve 87.5%-os szenzitivitást, 88.7%-os specificitást, 53.8%-os pozitív prediktív érték és 97.9% negatív prediktív értékek mellett.

SPECT/CT hozzáadása a forszírozott dinamikus vizsgálatához („C” módszer) javította a hiszteroszalpingo-szcintigráfia diagnosztikus pontosságát. 22 nőbetegnek mindkét petevezetéke lezárt volt, 23 páciensnek csak az egyik oldali kürtje volt lezárva, míg 25 nőnek

mindkét petevezeték átjárható volt. Ez 88,7%-os specificitást eredményez, a szenzitivitás elérte a 100%-ot, míg a pozitív és negatív prediktív értékek 57,1%, illetve 100% voltak.

A szenzitivitás és a specificitás különbsége Khi-négyzet próbával a forszírozott dinamikus és SPEC/CT technikák között nem volt szignifikáns ($p > .1$). A három módszer közül a SPECT/CT eredménye a legpontosabb. Összefoglalva 86 elzáródott petevezeték detektáltunk, illetve a forszírozott dinamikus vizsgálatot követően 16 esetben (18,6%) a kürtök átjárhatóvá váltak a már korábbi irodalmakban leírásra került tubal flushing effect hatására.

Office hiszteroszkópia - szelektív pertubáció (SPT) során dokumentált eredményeink

Debreceni meddőségi ambulanciánkon 2018-2022 között 212 szelektív pertubációs eljárást végeztünk ambuláns office hiszteroszkópia során. A vizsgált populációban az ambuláns méhtükrözés indikációját 75%-ban primer infertilitás, 22,17%-ban secunder infertilitás, 0,94 % -ban ultrahang eltérés, 1,89%-ban pedig ismétlődő vetélés képezte. A páciensek átlagéletkora (SD) $33,1 \pm 4,77$ év volt. Az átlag testsúly 64,67 kg, az átlagos BMI 22,87 kg/m² volt.

Az office hysteroscopos szelektív kromopertubáció során 61,32%-ban detektáltunk tuba abnormalitást: 43,08%-ban (N=92) kétoldali, 56,92%-ban pedig unilaterális elzáródás igazolódott. A diagnosztikus hiszteroszkópia során a méhüreg vagy az endometrium bármilyen morfológiai elváltozása kimutatható. Az elvégzett beavatkozások közül a méhüreg vizsgálata során 61 esetben került felfedezése egyéb patológia: 13 esetben volt szükség polypectomiára is, 1 betegnél myomectomiát végeztünk, 39 esetben pedig endometriális eltérés miatt biopsziát végeztünk, így 8 páciensnél krónikus endometritist sikerült kimutatni.

A 212 diagnosztikus office hiszteroszkópia során szövődmény nem fordult elő.

Megbeszélés

A petevezetékek átjárhatóságának vizsgálata a meddőségi kivizsgálás kulcsfontosságú eleme. A tuba uterinák speciális simaizom működéssel, hormonreceptorokkal, szimpatikus és paraszimpatikus beidegzéssel rendelkeznek, és aktív szerepet játszanak a megtermékenyített petesejtállításában. A kürtokklúzió lehet csak átmeneti, sokszor kialakulásának oka ismeretlen. A tuba uterinák fiziológias működésének részletesebb ismerete a petevezeték-átjárhatósági módszerek további fejlődéséhez vezethet. Az infertilitás okainak újabb

aspektusait feltárva, a minimálisan invazív ambulanter átjárhatósági módszerek tovább módosíthatóak, új vizsgálómódszerek fejleszthetők ki.

A szubfertilis párok számának növekedésével, és az in vitro fertilizációs technikák terjedésével az altatás nélkül végezhető költséghatékonyabb, gyorsabb és kevesebb anyagi és fizikális terhelést jelentő átjárhatósági vizsgálómódszerekre is egyre nagyobb az igény, emellett nem elhanyagolható a műtéti várólisták okozta időfaktor jelentősége sem.

A napjainkban elérhető petevezeték-átjárhatósági módszerek közül a HSG a legrégebbi módszer. Kielégítő diagnosztikai mutatói ellenére röntgen sugárterhelést jelent a páciens számára.

Az ultrahang képalkotást alkalmazó, altatás nélkül, rendelői körülmények között végezhető kontrasztanyaggal kombinált SHSG (HyCoSy) diagnosztikai pontossága közel azonos a HSG-jével. Mindkét eljárás megfelelőnek bizonyul a tubák okklúziójának detektálásában, de a hiszteroszalpingográfia nem ad információt a kismedencei viszonyokról, míg SHSG során erről is tájékozódhatunk. A laparoszkópos kromohidrotubáció (LSC-CHT) kitűnő diagnosztikus és egyben terápiás lehetőségekkel bír, nem elhanyagolható az invazivitása, és az a tény, hogy nagyobb költséget jelent az egészségügyi ellátó számára is. A minimál invazív eljárások közül az office hiszteroszkópia egy gyors, fájdalommentes biztonsággal alkalmazható vizsgálómódszer a meddőségi kivizsgálásában.

Az infertilitás okainak feltárása, és a petevezetékek átjárhatóságának vizsgálata céljából a minimál invazív módszerek első lépcsőként javasolhatóak. A technika és a tudomány fejlődésével napról-napra új módszerek kerülnek kidolgozásra. Munkacsoportunk összehasonlította a hiszteroszkópia során megfigyelhető indirekt buborék-jel és a laparoszkópos kromohidrotubáció petevezeték-átjárhatóság céljából történő alkalmazását meddő nőbetegek esetében. Az általunk vizsgálat módszer szenzitivitása 73%, specificitása 70% volt. A módszerünk szenzitivitási és specificitási paraméterei alacsonynak bizonyultak, azonban a pozitív prediktív érték 83% lett, ami elfogadható. Célunk az volt, hogy a buborék-jel prediktív értékét értékeljük diagnosztikus hiszteroszkópia során. Az általunk kidolgozott módszer során a vizsgálat körülményeit nem módosítottuk. Nem úgy, mint Perry és munkatársai (hosszabb ideig tartó megfigyelés, beteg pozicionálása) a pontosabb eredmények érdekében [Perry et al].

Módszerünk során a méh üregének vizsgálatát követően 30 másodpercig figyeltük meg a buborékokat. A körülmények megváltoztatása, például a páciens elforgatása vagy egy rugalmas hiszteroszkópos eszköz használata segíthetné a buborékok kiáramlását, de a célunk az volt

hogy egyszerűen felmérjük a jelenséget fiziológiás körülményei között, normál diagnosztikus hiszteroszkópia során.

Összefoglalva, a látható légbuborékokon alapuló módszer a hiszteroszkópia során nem volt kellően pontos a petevezeték átjárhatóságának előrejelzésében. Azonban, ennek a vizsgálatnak a korlátja a kis mintaszám (122 kürt) volt. A vizsgálat másik korlátja lehet az a tény, hogy a hiszteroszkópia a petevezetékben simaizom görcsöt okozhat, ami befolyásolhatja a vizsgálatot követő kromohidrotubáció eredményeit. Valamint hipotetikusán egy disztális kürtelzáródás fals negatív légbuborék-jeleket eredményezhet, és a potenciális ún. tubal flushing effect negatív kromohidrotubációhoz vezethet a hiszteroszkópia során észlelt pozitív buborék-jel után.

Annak ellenére, hogy a hiszteroszkópia során megfigyelhető indirekt buborék-jel egy egyszerű, költséghatékony, minimálisan invazív, jól tolerálható indirekt módszer, nagy valószínűséggel nem elég pontos a petevezeték-átjárhatóság értékelésére. Meddőségi kivizsgálás esetén diagnosztikus hiszteroszkópiát követően perryscope [Perry] vagy szelektív pertubáció [Török] végzése javasolt.

Ezzel szemben a hisztero-salpingoscintigráfia (HSSG) terén tett megfigyeléseink eredményei figyelemreméltóak.

A HSSG SPECT-CT-vel kiegészítve: a petevezeték- átjárhatóság egyik indirekt vizsgálómódszere az izotópos kürtátjárhatósági vizsgálat (kürtscintigráfia, HSSG), melyet SPECT CT vizsgálattal kiegészítve alkalmaztunk a gyakorlatban. Egy, már több évtizede ismert módszert módosítva, diagnosztikai pontosságát növelendő vizsgáltuk hatékonyságát a petevezeték átjárhatósága terén.

Először ezt a radionuklidos eljárást (HERS) Venter és munkatársai 1979-ben írták le. A radionuklid részecskék migrációjának értékelésére fejlesztették ki a módszert: a radioaktív nyomjelző a hüvelyből a hasüregbe vándorol, és a petevezeték átjárhatóságának megjelenítésére és funkcionális meghatározására szolgált. A Technécium-99m humán albumin mikrogömböket (^{99m}Tc-HAM) a betegek hátsó hüvelyboltozatába juttatták, és nyomkövetésre használták. A tanulmányukban leírták, hogy a HERS egy egyszerű, noninvazív módszer a női reproduktív rendszer útvonalainak átjárhatóságának vizsgálatára.

A Venter és munkatársai által leírt módszertől eltérően, a diagnosztikus pontosság növelésének érdekében, a vizsgálataink során a radiofarmakont egy vékony katéter segítségével közvetlenül a méh üregébe juttattuk, lehetővé téve a méh-tubális transzport in vivo tanulmányozását stressz és sérülés nélkül.

Egy korábbi, 26 beteg bevonásával végzett prospektív vizsgálatban, melyben a HSSG hatékonyságát vizsgálták, [McCalley et al.] szintén bevezettek néhány módosítást: a méhnyak nyálkahártyájára juttattak kisebb mennyiségű radiofarmakont, a hatásossági vizsgálat azonban korlátozott volt. McQueen és munkatársai prospektívan 96 meddő nőt vizsgáltak meg HSSG módszerrel és a leleteket a gold standard laparoszkópiával hasonlította össze. Eredményeik alapján a radionuklid teszt jól korrelált a laparoszkópiával, az esetek 86%-ában diagnosztizálták az átjárhatóságot vagy az elzáródást. Egy hasonló tanulmányban Steck és munkatársai publikálták a radionuklid módszer 86%-os szenzitivitását és 66%-os specificitását hiszteroszalpingográfiához (HSG) képest.

Ezek a korábbi tanulmányok bebizonyították a létjogosultságát a kürtszcintigráfiának a meddőségi kivizsgálásban, azonban a technikát korábban még soha nem kombinálták SPECT/CT-vel.

A SPECT/CT egy kiváló újításnak bizonyult, hiszen növeli az érzékenységet (100%) és jó specificitással rendelkezik (88,7%). Tanulmányunk korlátjai között említhető a viszonylag alacsony esetszám, ami azonban a szakirodalomban fellelhető más tanulmányok esetszámaihoz viszonyítva magasnak mondható. Másodszor, bár az adatokat prospektíven gyűjtöttük, nem randomizáltuk a betegeket A, B vagy C módszerek között. Ráadásul azt is figyelembe kell venni, hogy a dinamikus vizsgálatok alacsony pozitív prediktív értéke növelhető, ha elkerüljük a szükségtelen szennyeződést, a petevezetők simaizomzatának reflexes összehúzódásait, esetleges izgalom okozta kontrakciókat.

Egyre nagyobb az igény a könnyen megvalósítható, gyors és kevésbé megterhelő diagnosztikai módszerekre, melyek ambulánsan, rendelői környezetben is kivitelezhetőek.

Harmadik vizsgálatunk kimutatta, hogy az office hiszteroszkópiával (OHSC) végzett szelektív tubális pertubáció (SPT) nagy érzékenységgű, és költséghatékony módszer, ha megfelelő eszközökkel és kellő gyakorlattal végzik. Ennek az ambuláns módszernek a negatív prediktív értéke magas; így a meddőségi vizsgálat során első lépcsőként választandó módszer. Az office hiszteroszkópia során végzett szelektív kromopertubáció hatékony, minimálisan invazív módszer a petevezeték átjárhatóságának vizsgálatára. Alacsony költsége és a minimális fájdalomérzet miatt ugyanolyan hatékony, de ambulánsan, érzéstelenítés nélkül is elvégezhető vizsgálmódszer.

Összefoglalás

Munkám során egyrészt egy új módszer - az indirekt buborék jel - hatékonyságát vizsgáltuk a petevezeték átjárhatóságának megítélésére hiszteroszkópia során, másrészt két már ismert módszer, a hiszteroszalpingo- szcintigráfia (HSSG) módosítást követően, illetve az ambuláns méhtükrözés során végzett szelektív pertubáció létjogosultságát határoztuk meg az átjárhatósági vizsgálatok körében.

Vizsgálataink során, meddőségi kivizsgálás keretén belül összehasonlítottuk a hiszteroszkópia során megfigyelhető indirekt buborék jel, valamint a laparoszkópos kromohidrotubáció során észlelt petevezeték-átjárhatóság korrelációját.

Összefoglalva elmondható, hogy a látható légbuborékokon alapuló módszer a hiszteroszkópia során nem volt kellően pontos a petevezeték átjárhatóságának előrejelzésében ilyen formában, azonban a megfelelő módosításokat követően, a módszert standardizálva, a jövőben direkt vizsgálómódszerként egy biztonságos, költséghatékony alternatíva lehet a petevezetők átjárhatóságának vizsgálatára.

Munkacsoportunk emellett megvizsgálta a hiszteroszalpingo-szcintigráfia SPECT/CT-vel módosított vizsgáló módszer prediktív értékét a petevezeték-átjárhatóság vizsgálata során. Az eredményeink alapján elmondható, hogy a SPECT/CT-vel történő kiegészítés szignifikánsan növelte a szenzitivitást és jó specificitással rendelkezik, ezért elmondható, hogy a kürtszcintigráfia a jövőben egy ambulanter, altatás nélkül elvégezhető, biztonságos alternatíva lehet első lépcsőként a petevezetők átjárhatóságának vizsgálatára.

Mindemellett eredményeink és megfigyeléseink alátámasztják, hogy az office hiszteroszkópia során végezhető szelektív pertubáció egy hatékony, pontos, minimálisan invazív módszer a petevezeték átjárhatóságának ambuláns vizsgálatára, a megfelelő asszisztált reprodukciós technikák kiválasztásához. Alkalmazásával elkerülhető az általános anesztézia vagy az irradációval járó technikák (HSG) szövődményei. Sőt, a méhüreg vizsgálatával egyéb patológiák, mint például polipok, mikropolipok, miómák, krónikus endometritis kimutathatók és együlésben kezelhetők, így a termékenység is javítható.

Összefoglalva elmondható, hogy a kürtátjárhatóság vizsgálatára alkalmas modern, minimál-invazív, költséghatékony, érzéstelenítést nem igénylő ambuláns módszerek terjedésével az altatással járó laparoszkópos kromohidrotubációk száma csökkenthető, második lépcsős vizsgálattá tehető, mely így az ellátó rendszer és a paciens részére is jóval kevesebb ápolási időt eredményez.



Nyilvántartási szám: DEENK/334/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Lőrincz Judit

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Lőrincz, J.**, Vitale, S. G., Barna, S., Dinkó, F., Riemma, G., Herman, T., Nagyházi, O., Lampé, R., De Franciscis, P., Török, P.: Hystero-salpingo scintigraphy for fallopian tubal patency assessment: results from a prospective study.
Minim. Invasive Ther. Allied Technol. 31 (5), 797-802, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/13645706.2021.1986845>
IF: 1.7
2. **Lőrincz, J.**, Molnár, S., Herman, T., Vitale, S. G., Singh, J., Lampé, R., Kardos, L., Török, P.: Predictive value of bubble sign for tubal patency during office hysteroscopy.
Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 253, 58-60, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.048>
IF: 2.435

További közlemények

3. **Lőrincz, J.**, Harangi, B., Lampé, R., Török, P.: Az endoszkópia jövője, a jövő endoszkópiája: Szövetek és szervek differenciálása endoszkópia során konvolúciós neurális hálózat segítségével.
82, 20-22, 2020.
4. **Lőrincz, J.**, Harangi, B., Lampé, R., Török, P.: Az endoszkópia jövője, a jövő endoszkópiája: szövetek és szervek differenciálása endoszkópia során konvolúciós neurális hálózat segítségével.
Magy Noorv Lapja. 82 (1), 20-22, 2019.
5. Török, P., Herman, T., **Lőrincz, J.**, Molnár, S., Lampé, R., Póka, R.: Suprapubic pressure facilitates the procedure of office hysteroscopy: a randomized controlled trial.
J. Obstet. Gynaecol. Res. 45 (3), 640-644, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jog.13848>
IF: 1.392





6. **Lőrincz, J.**, Molnár, S., Jakab, A., Herman, T., Singh, J., Török, P.: The effect of localization and histological verification of endometrial polyps on infertility.
Arch. Gynecol. Obstet. 300 (1), 217-221, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-019-05155-3>
IF: 2.283
7. Török, P., **Lőrincz, J.**, Dobrai, M., Póka, R.: Tubal flushing effect of hysteroscopic patency test.
Middle East Fertil. Soc. J. 22 (4), 273-274, 2018.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2017.04.005>
8. **Lőrincz, J.**, Jakab, A., Török, P.: A petevezeték-átjárhatóság vizsgálómódszereinek összehasonlító elemzése.
Orv. Hetil. 158 (9), 323-329, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2017.30653>
IF: 0.322
9. **Lőrincz, J.**, Jakab, A., Török, P.: Vaginal Fibroma: an Unusual Vaginal Tumor.
J. Gynecol. Surg. 33 (3), 114-116, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/gyn.2016.0079>

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 8,132

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
4,135**

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

Debrecen, 2023.07.07.

