DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Lőrincz Judit

Minimálisan invazív beavatkozások hatékonysága az infertilitás kivizsgálásában és kezelésében

DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2023

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

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.

Tartalomjegyzék

1 Bevezetés 4

2 Irodalmi áttekintés 6

2.1 Indirekt módszerek: 7

2.1.1 HSG – hiszteroszalpingográfia 7

2.1.2 HyCoSy- Hisztero-kontraszt-szalpingographia vagy 9

2.1.3 Hiszteroszalpingo-szcintigráfia (HSSG) 10

2.2 Direkt módszerek: 11

2.2.1 Laparoszkópia – kromohidrotubáció 11

2.2.2 TVHL – transzvaginális hidrolaparoszkópia 13

2.2.3 Office hiszteroszkópia - szelektív pertubáció (SPT) 14

3 Célkitűzések 16

4 Metodikák (anyag és módszer) 17

4.1 Indirekt buborék-jel vizsgálata hiszteroszkópia során 17

4.2 Hiszterosalpingo szcintigráfia a petevezték-átjárhatóság vizsgálatára 18

4.3. Office hiszteroszkópia során végzett szelektív pertubáció 22

5 Eredmények és statisztikai analízis 24

5.1. Indirekt buborék-jel vizsgálata hiszteroszkópia során 24

5.2. Hiszteroszalpingo-szcintigráfia a petevezetékek átjárhatóságának vizsgálatára 27

5.3. Office hiszteroszkópia - szelektív pertubáció (SPT) során dokumentált eredményeink 30

6. Megbeszélés 31

7. Összefoglalás 38

8. Summary 40

9. Irodalomjegyzék 41

10. Tárgyszavak 47

11. Rövidítések jegyzéke 48

12. Köszönetnyilvánítás 49

Függelékek és ábrák 49

1 Bevezetés

Akkor beszélünk meddőségről - az Egészségügyi Világszervezet (WHO) definíciója szerint – 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 [1]. 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 [2]. Egyrészt, szignifikáns növekedést mutat a szülőnők és a termékeny korú nők demográfiai összetétele. A primiparák átlagos életkora évről-évre emelkedik: míg az 1980-as években 22.86 év volt az első gyermeküket szülő nők átlagos életkora [3], addig 2021-ben Magyarországon ez a szám 29.08 évre emelkedett [4]. 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 [5].

A meddőség kb. 40%-ban női, 40%-ban férfi, 20%-ban pedig közös okokra vezethető vissza [6]. A meddő párok számának emelkedésének oka igen komplex. 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 felderíthetőek, és sikeresen kezelhetők. Az asszisztált reprodukciós technikák, többek között az inszemináció (IUI) in vitro fertilizáció (IVF), az utóbbi évtizedekben bekövetkezett fejlődésének köszönhetően sok meddő párnak jelentenek megoldást. Átjárható petevezetékek esetén, ha a meddőség egyéb okokra vezethető vissza (pl.: erektilis diszfunkció, oligoozospermia, PCOS) inszemináció ajánlható, azonban, ha a petevezetékek lezártnak bizonyulnak, vagy eltávolításra kerültek, akkor az IVF jelenthet 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 petevezetékek okklúziója. Petevezeték eredetű meddőségről 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 [7], 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 [8]. Ezért hatványozottan fontos, hogy a kürtátjárhatósági vizsgálatok kiválasztása a lehető legnagyobb pontossággal történjen, az álpozitív eredményeket csökkentve és ezáltal a felesleges beavatkozások számát is.

2 Irodalmi áttekintés

1561-ben Gabriele Fallopius elsőként írta le, valamint hasonlította össze más emlősök petevezetékeivel a tubákat és annak különböző szakaszait [9].

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

A tuba uterinák nyálkahártyáján folyamatos áramlásban van a nyákréteg, mely perisztaltikus mozgás révén az ovuláció előtt cervico-fundálisan, a tubák falában lévő simaizom rétegek perisztaltikus összehúzódásai révén biztosítják a spermiumok a méhüregből kifelé történő aktív ostoros mozgását. Ovuláció után, a fundo-cervicalis perisztalika révén valósul meg a megtermékenyített petesejt transzportja a méh üregébe. A tuba ampullaris részének disztális szakaszában történik rendszerint az ovum megtermékenyülése. Innen, az izomréteg perisztaltikus mozgásának köszönhetően az embrió proximális irányba halad a csillós hámsejtek közreműködésével. A nyáknak emellett védőfunkciója is van, azáltal, hogy meggátolja a kórokozók terjedését a nyakcsatornán keresztül [11].

Az izomszövet biztosítja a tubák méhüreg felé, illetve a méhüregéből a petevezetékek 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 [12].

A petevezetékek elzáródásának oka lehet gyulladásos folyamatok eredménye: korábbi lázas állapot, vetélés, aszcendáló fertőzések: Chlamydia, Gonorrhoea, tuberkulózis. A tubák funkciócsökkenéséhez vezethet a ciliáris szőrszálak károsodása. Sebészeti beavatkozások, kismedencei műtétek utáni adhéziók petevezeték elzáródást okozhatnak. Elzáródott tubák esetén a spermiumok, illetve a blasztociszták transzportja sérül [13].

William Tyler Smith már 1849-ben feltételezte, hogy az meddőség oka a petevezetékek elzáródása lehet, és ennek megoldására, hüvelyen keresztül felvezetett bálnacsont tűt tartalmazó J–alakú ezüst kanült használt [14].
A jelenleg alkalmazott petevezeték-átjárhatósági vizsgálatok során a cervixen keresztül a méh üregébe kontrasztanyagot juttatunk, majd a kismedencébe történő megjelenésüket meghatározott

képalkotó módszerek segítségével vizualizáljuk. Az kürtátjárhatósági vizsgálómódszereket két nagy csoportra: direkt és indirekt módszerekre oszthatjuk. Direkt módszereknek nevezzük azokat az átjárhatósági vizsgálatokat, amikor a kontrasztanyag, vagy festék megjelenik, vagy kirajzolja a petevezetékeket és indirekt módszereknek nevezzük azokat, ahol csak a kontraszt média Douglas üregben történő megjelenéséből indirekt módon következtetünk a kürtök átjárhatóságáról.

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 emúlziót használt a tubák kirajzolására, majd 1922-ben Sicard Fureshier Lipidolt kezdett alkalmazni, amely 40% jódot tartalmazott mákolajjal emulgeálva. A vízoldékony kontrasztanyag csak 1950 után került bevezetésre, a korábbi hiperozmoláris (olaj alapú) oldatok rossz tolerálhatósága miatt (nagy fájdalmat generált mind vizsgálat közben, mind pedig utána) [15].
Egy 2020-ban befejeződött multicentrikus randomizált tanulmány alapján, 5 éves utánkövetés alatt az olaj bázisú kontrasztanyaggal végzett HSG-n átesett nők között a tubal flushing effect eredményesebb, mint azoknak a nőknek a csoportjában, akiknél víz alapú kontrasztanyagot alkalmaztak az átjárhatósági vizsgálat során, ugyanis itt a beavatkozás után több terhességet és élveszületést dokumentáltak [16] A hiszteroszalpingográfia, rövid altatásban, ultrarövid anesztéziában végezhető. A Cusco féle eszköz behelyezése után kb. 20 ml vízoldékony 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 petevezetékeken 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. (1.ábra)

1. ábra: Hiszteroszalpingográfia (HSG) folyamatában: a méhűr, majd a petevezetékek kirajzolódása, végül a radio-kontrasztanyag kiáramlása a hasüregbe egy negatív átjárhatósági vizsgálat esetén (USHA IVF fotó)

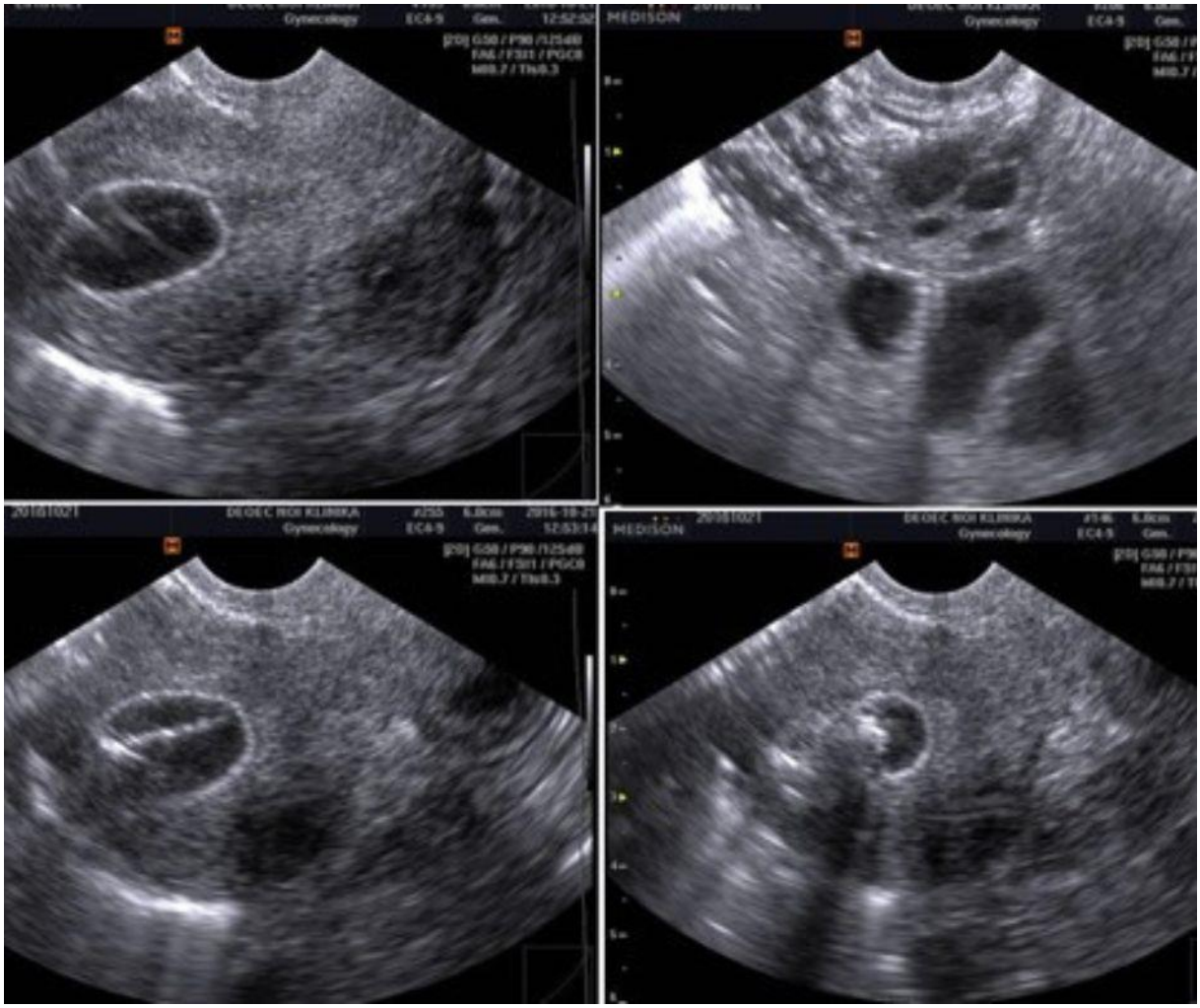
Ezen módszer alkalmazása során a petefészkeket ért sugárzás mértéke megközelítőleg 10 mGy körül van, ami elfogadható érték. Fontos annak is az ismerete, hogy míg a megtermékenyített petesejt radioszenzitív, addig a megtermékenyítés előtt álló ovum relatíve radiorezisztens [17].

A hiszteroszalpingográfia során irodalmi adatok alapján a vizsgálatok 1%-ban fordult elő valamilyen szövődmény, például vérzés, intravazáció, fájdalom, perforáció vagy allergiás reakció [18].

Napjainkban a HSG a meddőségi kivizsgálása során több intézményben még rutinszerűen végzett, és számos országban protokoll szerint elsőként választandó 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 [19]. Lezárt kürtök esetén gyakran terápiás hatású is lehet a vizsgálat, az ún. „tubal flushing" hatás révén a kontrasztanyag áramlása szabaddá teheti a tubák üregrendszerét [20]. A HSG egyik hátránya, hogy a kismedencei 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 laparoszkópiához hasonlítva a módszer specificitása 86%, szenzitivitása 53%-nak bizonyult valamelyik tubát érintő elzáródás detektálására [19]. Egy másik vizsgálatban a hiszteroszalpingográfia specificitása 83%, szenzitivitása 65% volt a tuba uterinák átjárhatóságára vonatkozóan [21].

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

1989-ben használt először transzvaginális ultrahangvizsgálat közben kontrasztanyagot a kürtátjárhatóság megítélésére Deichert és Schlief [22]. 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. A kontrasztanyag, mint egy mikrobuborék-mikrorészecske szuszpenzió az akusztikailag aktív egyenetlenségnek tulajdoníthatóan, a beadás után az echo-jeleket nagymértékben felerősíti (hyperechogén). Ahogyan a kontrasztanyag a méh üregéből a tubákon áthalad, meggyőződhetünk a folyadék áramlásáról, ill. a lezárt szakasz lokalizációjáról is (2.ábra).



2. ábra: HyCoSy: hysterosalpingo-sonografia: a fiziológiás sóoldat az uterus üregéből kiáramlik és halad át a kürtökön a hasüreg felé (saját felvétel)

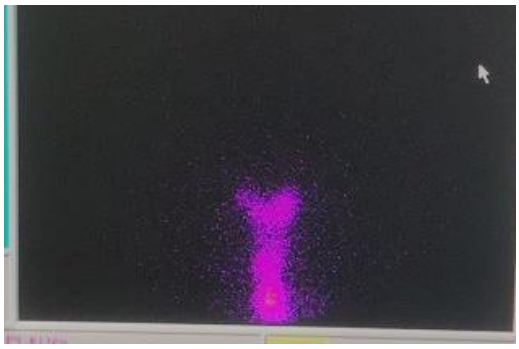
A kontrasztanyag lehet galaktóz oldat (pl.: Echovist, Schering AG, Berlin, Németország), vagy fiziológiás sóoldat is (saline infusion sonography, SIS). Utóbbi esetben a petevezetékek lefutása nehezen vizualizálható, de az uterus körül megjelenő echomentes folyadék igazolja, hogy legalább az egyik petevezeték 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 vasovagalis reflex következményei pl.: hányinger, hányás, tenziócsökkenés és erős fájdalom [23].

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 vizsgálómódszer, mely a méhűri 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 [24,25]. Érdekes megállapítás azonban, hogy a bal oldali átjárhatóság kimutathatósága elmarad a jobb oldaliétól [26].

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 elismeréséül 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 [27], 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 [28,29]. (3.ábra)



3. ábra: Gamma kamerás felvétel a kismedencéről HSSG közben (saját felvétel)

2.2 Direkt módszerek:

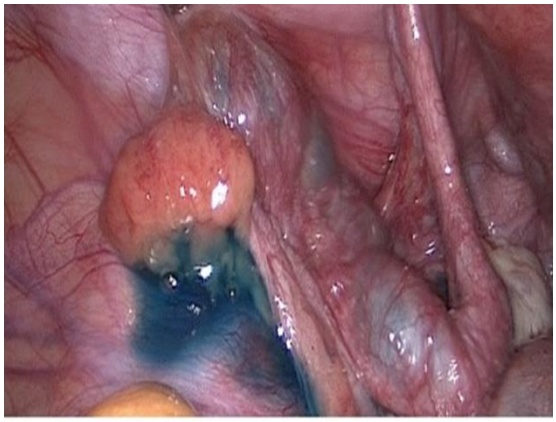
- hastükrözéses petevezeték átjárhatósági vizsgálat, laparoszkópos kromohidrotubáció (LSC-CHT)
- transzvaginális hidrolaparoszkópia (TVHL)
- office hiszteroszkópia – szelektív pertubáció (OHSC - SPT)

2.2.1 Laparoszkópia – kromohidrotubáció

A laparoszkópia elődjét, a culdoscopiat, amely elnevezés a francia *cul de sac* szóból ered (jelentése: Douglas üreg) 1940-ben végezték először [30]. A beavatkozás során a fényoptikát a hátsó hüvelyboltozaton keresztül a hasüregbe vezették, mely lehetőséget adott a kismedence, 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.

A meddőségi kivizsgálás „gold standard” -ja jelenleg is a laparoszkópia során végezhető kromopertubatió (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 (4.ábra).

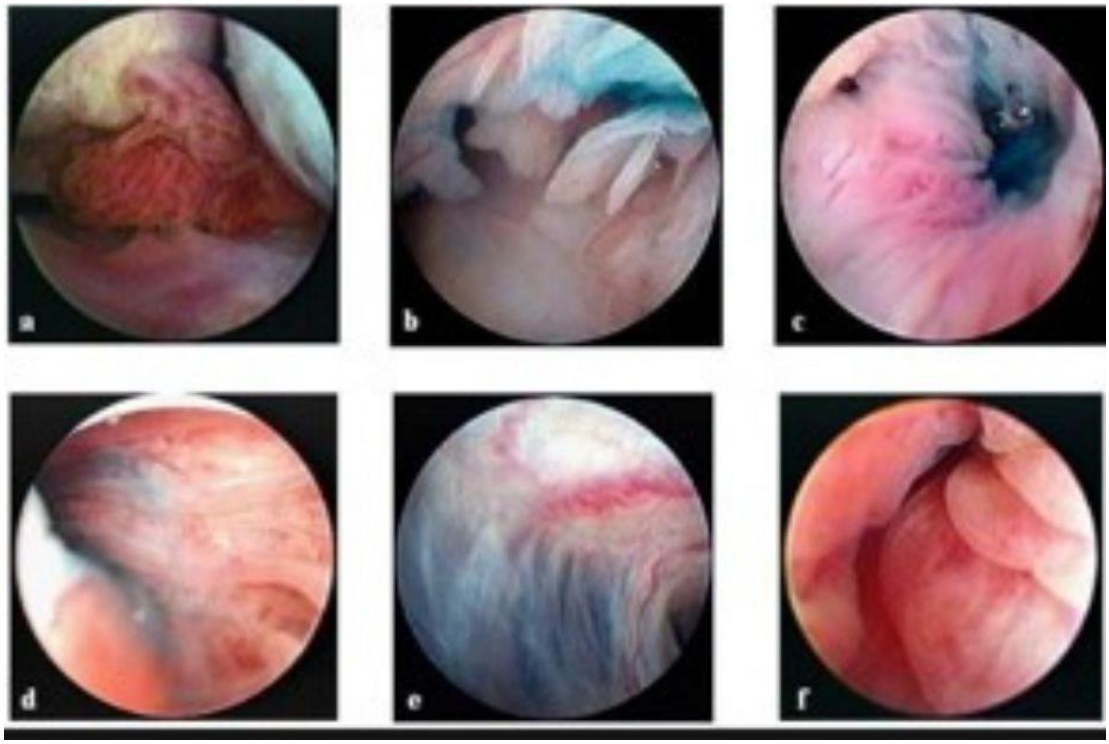


4.ábra: LSC-CHT során metilén kék festék megjelenése a hasüregben (saját felvétel)

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. Előnye 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 kismedencében [31]. Egy másik vizsgálatban ugyancsak figyelemre méltó adatokat közöltek: negatív HSG vizsgálatot követően elvégzett laparoszkópia során 49%-ban volt valamilyen enyhe patológiája (endometriózis, adhézió) a betegeknek [32].

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 megfigyelhetőek. A petevezetők, a petefészkek, 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, ily módon a metilén-kék festék hasüregi megjelenését szintén meg lehet figyelni (5. ábra).



5.ábra: TVHL során metilén kék festék megjelenése
(Shibahara, H., Suzuki, T., & Suzuki, M. (2011). Diagnostic and Therapeutic Transvaginal Hydrolaparoscopy.)

Irodalmi érdekesség, hogy TVHL során volt alkalmuk először a szerzőknek megfigyelni az ovuláció kapcsán kiszabadult petesejt fimbriális felvételét a petevezetékbe [33].

A transzvaginális hidrolaparoszkópia lokális anesztéziában történik, a gold standard LSC-vel ellentétben altatás nem szükséges. Az eljárás alapvető feltétele a negatív eredményű tapintási és transzvaginális ultrahang lelet.

A TVHL első lépése a meddőségi kivizsgálás keretein belül egy diagnosztikus hiszteroszkópia. Ezt követően a méh üregébe vékony (8 Ch) ballonkatétert vezetünk a kromohidrotubáció érdekében. 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 [34]. 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).

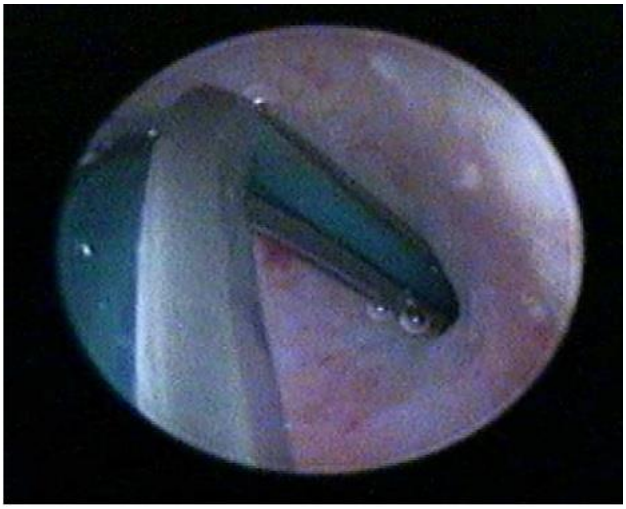
2.2.3 Office hiszteroszkópia - szelektív pertubáció (SPT)

Magyarországon 1984 óta alkalmazott a nőgyógyászatban a hiszteroszkópia [35]. A tudomány fejlődésével kifejlesztésre kerültek egyre kisebb átmérőjű, precíziós műszerek, melyek lehetővé tették, hogy akár altatás nélkül, fájdalommentesen kivitelezhető legyen ambulánsan is a méhtükrözés [36]. 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 tágításra sincs szükség [37].

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 méhűri 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 petevezetékekbe. A fiziológiás sóoldattal disztendált uterus üregében ily 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 uterusűr átlátszó marad, okklúzió esetén pedig a metilén-kék oldat visszaáramlik a méh üregébe kékre színezve a disztendáló médiumot. 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% [6]. (6.ábra)



6. ábra: Tubaszájadékba illesztett katéteren keresztül metilénkék festék áramlása SPT során

(Dr. Török Péter felvétele)

3 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, az átjárhatóság ambulanter vizsgálatának jelentősége, ennek hangsúlyozása 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 ambuláns átjárhatósági vizsgálómódszer, melyek értekezésem fő tárgyát képzik:

1. Minimálisan invazív eljárások létjogosultsága 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 mellékleletként 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 meddő nőknél office hiszteroszkópia során.

4 Metodikák (anyag és módszer)

4.1 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 18-40 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 méhűri patológia pl.: endometrium polip, szubmukózus mióma, adhézió kizáró tényezők voltak. A meddőségi kivizsgálás részeként hisztero-laparoszkópiát (HSC+LSC) végeztünk minden esetben a kismedence, 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 merev 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 61páciensnél 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. Ebben a témában a szakirodalom kissé homályos, ezért nagyon fontos a negatív és pozitív eredmények pontos meghatározása.

7. ábra: Hiszteroszkópia sematikus ábrázolása

4.2 Hiszterosalpingo szcintigráfia a petevezték-átjárhatóság vizsgálatára

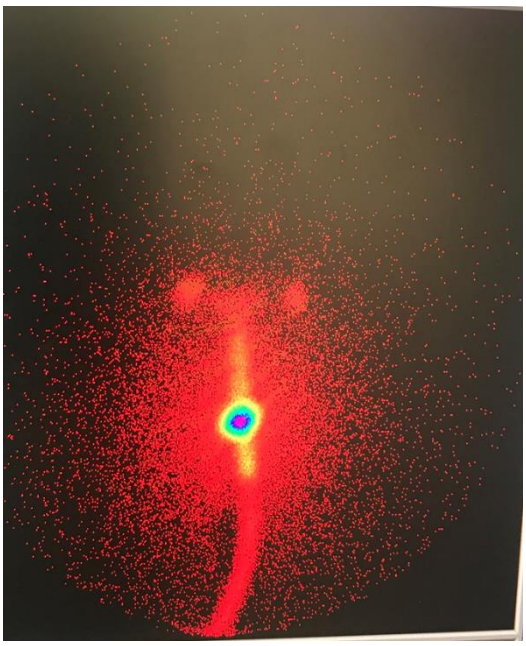
Ezt a prospektív, kohorsz vizsgálatot munkacsoportunk 2017 januárja és 2020 januárja között a Debreceni Egyetem Nukleáris Medicina Intézetében végezte. A tanulmány a helyi Etikai Bizottság jóváhagyásával (protokoll szám: DERKEB/IKEB 4738-2017) készült. A vizsgálat minden résztvevő tájékozott beleegyezésével történt. A beválogatási kritériumok között szerepelt: primer vagy szekunder ismeretlen eredetű meddőség, kizáró tényező volt: kóros karyotípus (beleértve a partneré is), trombofília (V-ös faktor Leiden mutáció, protrombin mutáció, antifoszfolipid 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 40 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 módszert (A, B, C) 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. (8. ábra)



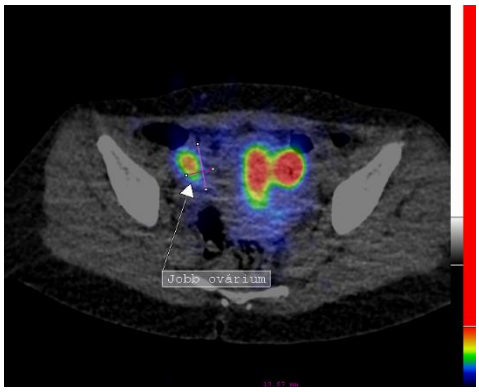
8. ábra: Hiszteroszalpingo-szcintigráfia során a radionuklid izotóp megjelenése 2 dimenziós ábrázolásban (saját felvétel)

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 beavatkozások során valós negatívnak értékeltük a vizsgálatot, ha legalább az egyik kürt átjárhatónak bizonyult (SPECT/CT-vel verifikáltuk a kontrasztanyag kismedencében történő megjelenését, az álnegatív esetek így kizárhatóak voltak), és pozitívnak, ha mindkét petevezető lezárt volt. A pozitív és SPECT/CT-vel kiegészített HSSG-vel bizonyított kétoldali elzáródás esetén a pácienseknek másik petevezeték átjárhatósági vizsgálatot (pl.: a gold standard LSC-CHT vagy OHSC-SPT) ajánlottunk, vagy kérésükre IVF programba kerültek.

Összehasonlítottuk a dinamikus alap, az utóöblítéses dinamikus, illetve a SPECT/CT vizsgálatok adatait a referencia vizsgálatok (LSC-CHT vagy OHSC-SPT) eredményeivel.



9. ábra: SPECT-CT-vel kiegészített HSSG során a radionuklid izotóp detektálása 3 dimenziós felvételen (saját felvétel)

4.3. Office hiszteroszkópia során végzett szelektív pertubáció

Ezt a keresztmetszeti vizsgálatot Debrecenben 2018 és 2022 között végeztük. 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 40 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, Mel-sungen, Németország, illetve műanyag tápszonda) 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 tubaszájadékba 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 vizsgálat végén ismételt ultrahang ellenőrzést végzünk a Douglas üregben vagy a hasüregben megjelenő szabad

folyadék detektálására, valamint verifikáció céljából. A teljes vizsgálati idő átlagosan körülbelül 4-8 percet vett igénybe.

5 Eredmények és statisztikai analízis

5.1. Indirekt buborék-jel vizsgálata hiszteroszkópia során

A vizsgálatban 61 páciens vett részt. Minden beavatkozás komplikációmentesen zajlott. A betegek átlagos életkora 32.0 ± 4.36 év, átlagos testtömeg indexük (BMI) 22.7 ± 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 petevezetéket 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. (1. táblázat)

1. Táblázat: Életkor, testmagasság, testtömeg és BMI eloszlása a két alcsoportban

	Nők n=61	**Negatív buborék jel legalább az egyik oldalon n=36**	**Negatív CHT legalább az egyik oldalon n= 41**
Életkor (év)	32.02 ±4.36 (n=60)	31.31 (n=35)	30.98* (n=40)
Testmagasság (m)	1.67 ±0.0685 (n=45)	1.671 (n=28)	1.674 (n=29)
Testtömeg (kg)	64.3 ±13.28 (n=46)	65.2 (n=29)	62.5 (n=30)
BMI (kg/m^2)	22.7 ±4.19 (n=46)	22.94 (n=28)	22.77* (n=30)

*p < 0,05 azokkal az alanyokkal szemben, akiknél egyik oldalon sincs átjárhatóság. CHT, kromohidrotubáció; BMI, testtömeg-index. SD, átlag

Kereszttáblák 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. (2. táblázat)

2. Táblázat: a módszer szenzitivitása és specificitása

	Szenzitivitás	**95% CI**	**Specificitás**	**95% CI**	**Negatív prediktív érték**	**95% CI**	**Pozitív prediktív érték**	**95% CI**
Mindkét oldali kürt								
Hiszteroszkópos buborék jel prediktív értéke a kürtátjárhatóságra	73.17%	57.0-85.8	70.00%	45.7-88.1	83%	71.4-90.9	56.00%	41.6-69.5
Bal oldali kürt								
Hiszteroszkópos buborék jel prediktív értéke a kürtátjárhatóságra	65.62%	46.8-81.4	75.86%	56.4-89.7	75%	60-85.7	66.67%	54.3-77.1
Jobb oldali kürt								
Hiszteroszkópos buborék jel prediktív értéke a kürtátjárhatóságra	48.48%	30.8-66.46	67.86%	47.6-84.12	64%	48.3-77.1	52.78%	42.4-62.93

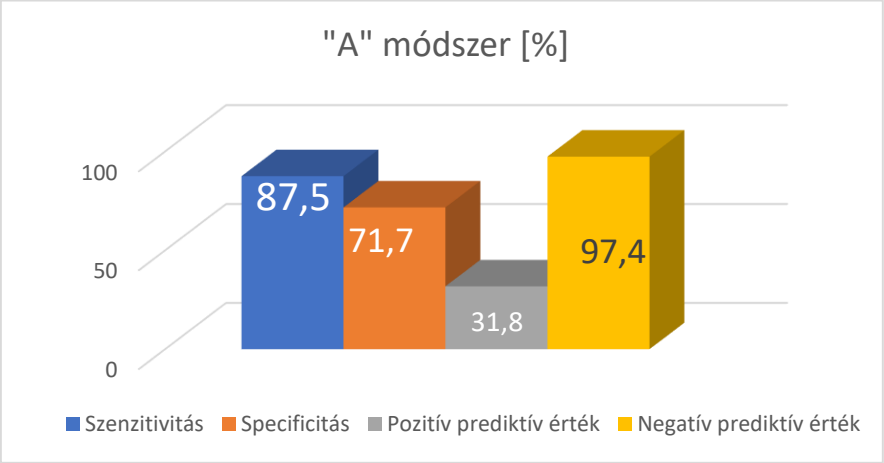
3. Táblázat OR és CI (odds ratio és confidence interval)

	Odds Ratio	95%CI	p
Mindkét oldali kürt			
Hiszteroszkópos buborék jel Prediktív értéke kürtátjárhatóság esetén	0.7024	0.33-1.47	0.3489
Bal oldali kürt			
Hiszteroszkópos buborék jel Prediktív értéke kürtátjárhatóság esetén	0.7689	0.37-1.56	0.4692
Jobb oldali kürt			
Hiszteroszkópos buborék jel Prediktív értéke kürtátjárhatóság esetén	0.5892	0.28-1.20	0.1482

5.2. Hiszteroszalpingo-szcintigráfia a petevezetékek átjárhatóságának vizsgálatára

A tanulmány során 70 meddő nőbeteget 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. A statisztikai elemzést STATA 14.1-es verziójával készítettük (STATA Corp, College Station TX, USA). A folyamatos változókat átlag ± 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.

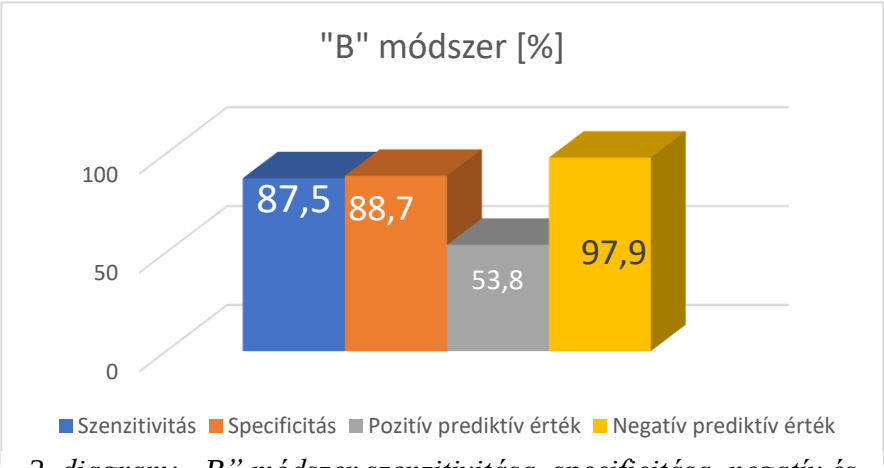
Összehasonlítottuk az egyszerű dinamikus, a forszírozott dinamikus és a SPECT/CT eredményeket. Diagnosztikai teljesítményük alapján értékeltük az egyes akvizíciós módszereket. Az egyszerű dinamikus vizsgálat („A" módszer) során 29 páciensnél mindkét petevezeték lezártnak bizonyult, 28 esetben csak az 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. (1. grafikon)



1. diagram: „A" módszer szenzitivitása, specificitása, negatív és pozitív prediktív értéke

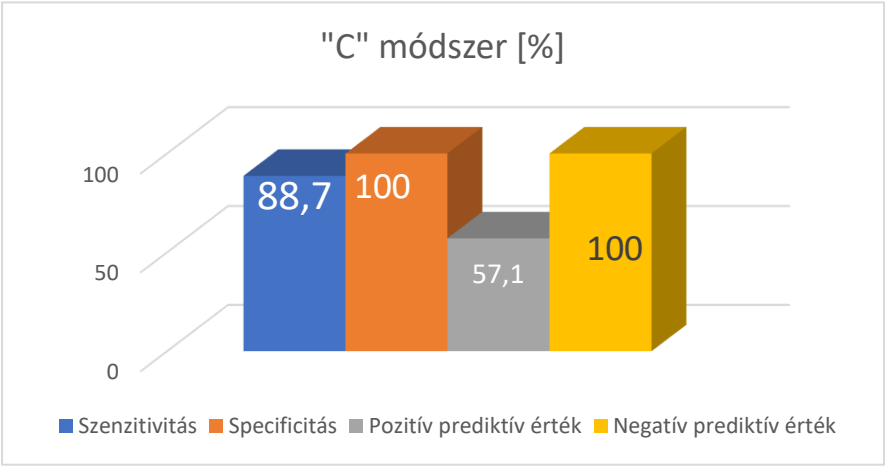
A forszírozott dinamikus vizsgálat („B" módszer) során 21 páciens esetében mindkét petevezeték átjárható volt, 28 nőbetegnél csak az egyik oldali kürt volt elzáródva, 21 esetben

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. (2.grafikon)



2. diagram: „B" módszer szenzitivitása, specificitása, negatív és pozitív prediktív értéke

SPECT/CT hozzáadása a forszírozott dinamikus vizsgálathoz („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 petevezetéke 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. (3.diagram)



3. diagram: „C" módszer szenzitivitása, specificitása, negatív és pozitív prediktív értéke

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 petevezetéket 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.

4. Táblázat: A laparoszkópos kromohidrotubáció és a kürtszcintigráfia gyakorlati jellemzőinek összehasonlító táblázata

Gyakorlati jellemzők	LSC-CHT	HSSG
Intézeti háttér	egynapos beavatkozás	ambulanter
anesztézia	ITN	-
invazivitás	invazív, műtéti	non-invazív
gyógyulási idő	Sebgyógyulás	-

5.3. Office hiszteroszkópia - szelektív pertubáció (SPT) során dokumentált eredményeink

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 ± 4,77 év volt. Az átlagos BMI 22,87 kg/m2 volt.

Az office hysteroscopos szelektív kromopertubáció során 61,32%-ban detektáltunk eltérést: 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 elvégezett 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 [51].

A 212 diagnosztikus office hiszteroszkópia során szövődmény nem fordult elő.

6. Megbeszélés

A meddőség világszerte jelentős egészségpolitikai kérdéssé vált. Az elmúlt években az infertilis párok száma hazánkban is növekvő tendenciát mutat. A petevezetékek átjárhatóságának vizsgálata a meddőségi kivizsgálás kulcsfontosságú eleme, a vizsgálat eredménye alapján javasolható inszemináció (IUI), vagy lezárt petevezetékek esetén a jóval nagyobb megterheléssel járó in vitro fertilizáció (IVF). Ezért is jár igen nagy felelősséggel a kürtátjárhatósági vizsgálatok megválasztása, helyes kivitelezése és az eredmény alapján a megfelelő asszisztált reprodukciós technika ajánlása [8].

Az asszisztált reprodukciós technikák közül az in vitro fertilizáció (IVF) legfőbb indikációja a petevezetékek lezártsága. A kürtök speciális simaizom működéssel, hormonreceptorokkal, szimpatikus és paraszimpatikus beidegzéssel rendelkeznek, és aktív szerepet játszanak a spermiumok és a megtermékenyített petesejt szállításában [12]. Az elzáródás lehet csak átmeneti, sokszor kialakulásának oka ismeretlen. A petevezetékek fiziológiás működésének részletesebb ismerte a petevezeték-átjárhatósági módszerek további fejlődéséhez vezethet. Az infertilitás okainak újabb aspektusait feltárva, a minimálisan invazív, ambulanter végezhető 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 röntgen-kontrasztanyaggal végzett hiszteroszalpingográfia (HSG) a legrégebbi módszer. Kifejlesztése során olaj bázisú, majd víz alapú kontrasztanyagok segítségével vált vizsgálhatóvá a méh ürege és a petevezetékek lefutása [15]. Nem elhanyagolható a vizsgálat közben esetlegesen fellépő „tubal flushing effect” kedvező hatása, azaz amikor az ideiglenesen lezárt petevezetékek a nagy nyomású folyadékáramlás hatására ismét átjárhatóvá válnak [16]. Kielégítő diagnosztikai mutatói ellenére azonban röntgen sugárterhelést jelent a páciens számára, valamint a fájdalom miatt elvégzése rövid anesztéziában történik. Továbbá számolni kell a kontraszt média allergizáló hatásával, emellett a kismedence és a petefészkek egyéb eltéréseiről sem nyújt

információt, ennek ellenére még napjainkban is több intézményben rutin szerűén végzett eljárás.

Először 1989-ben alkalmazták [22] az ultrahang képalkotáson alapuló, altatás nélkül, rendelői körülmények között végezhető kontrasztanyaggal kombinált vizsgálómódszert, a szono-hiszteroszalpingográfiát (SHSG vagy HyCoSy). Kontrasztanyagként leggyakrabban fiziológiás sóoldat használható, altatás nélkül, fájdalommentesen kivitelezhető ambuláns módszer, mely a vizsgálat alkalmával a kismedencei státuszról és a petefészkekről is információt ad a vizsgáló számára. Diagnosztikai pontossága közel azonos a HSG-jével [24]. Mindkét eljárás megfelelőnek bizonyul a tubák okklúziójának detektálásában, de a hiszteroszalpingográfia nem ad információt a kismedencei viszonyokról, míg SHSG során erről is tájékozódhatunk, illetve nem elhanyagolható, hogy az SHSG nem jár sugárterheléssel és kivitelezéséhez nem szükséges altatás sem.

A kuldoszkópia 1944-es megjelenését követően [30] Karl Storz felfedezte a laparoszkópiában rejlő lehetőségeket. 1960-ban fejlesztette ki a száloptikás fényvezetést, melynek segítségével a testen kívül elhelyezett forrásból származó fény az endoszkópon keresztül a vizsgált területre volt irányítható [38].

A nőgyógyászati gyakorlatban napjainkban már a legfontosabb és a legtöbbet alkalmazott műtéti eljárás a laparoszkópia. A meddőségi kivizsgálás során gold standard-ként végzett laparoszkópos kromohidrotubáció (LSC-CHT) kitűnő diagnosztikus és egyben terápiás lehetőségekkel bír, de nem elhanyagolható az invazivitása, és az a tény, hogy nagyobb költséget jelent az egészségügyi ellátó számára is [39].

A XIX. századra a műszerek fejlődésének köszönhetően vált vizsgálhatóvá egyes szervek belső felszíne is, így például a húgyhólyagé 1853- ban [40]. A nőgyógyászatban, csak 10 évvel később 1863-ban végezték el a legelső vaginoscopiát EJ Abuinais és 1866-ban Panteloni volt az első, aki a méh üregét is sikeresen vizsgálta [41].

A hiszteroszkópia a nőgyógyászati gyakorlatban évtizedek óta elterjedt módszer a méh üregének elváltozásainak vizsgálatában. Magyarországon 1984 óta alkalmazzák rutinszerűen [35]. A legtöbb fejlett országban az in vitro fertilizatio előtt kötelező vizsgálat a méhtükrözés, a kimenetelt befolyásoló esetleges méhűri elváltozások detektálása céljából.

A technológia, és ezáltal az eszközök fejlődésének köszönhetően az 1990-es évekre elérhetővé vált az ambulanter, altatás nélkül végezhető méhtükrözés [37].

A minimálisan invazív eljárások közül az office hiszteroszkópia egy gyors, fájdalommentes, ambuláns körülmények között elvégezhető vizsgálómódszer a meddőségi kivizsgálásában. A hagyományos méhtükrözéssel ellentétben, nincs szükség altatásra, mely így a további - anesztéziával járó - szövődmények kialakulásának valószínűségét csökkenti. Az ambuláns körülmények előnye (nem szükséges műtő, műtős személyzet, altatóorvos és asszisztens, műtét előtti kivizsgálás) nem elhanyagolható a pácines és az egészségügyi intézmény számra sem [39]. A beavatkozást követően a páciens, csakúgy, mint egy nőgyógyászati vizsgálatot követően otthonába távozhat, nincs szükség hospitalizációra, a munkába rögtön visszatérhet, nem szükséges táppénzre vétele.

Az meddőség okainak feltárása, és a petevezetékek átjárhatóságának vizsgálata céljából a minimálisan 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 irodalomban már korábban leírásra került a diagnosztikus hiszteroszkópia és laparoszkópos kromohidrotubácjó során megfigyelt levegő buborékok jelenléte. Ez a mellékleletként észlelt jelenség indirekt módon utalhat a petevezetékek átjárhatóságára [42].

Az általunk végzett megfigyelés során a meddőségi kivizsgálás keretein belül diagnosztikus hiszteroszkópiára és laparoszkópos kromopertubációra érkezett pácienseknél a méhtükrözés során, a műtői körülmények megváltoztatása nélkül figyeltük meg a méhtükrözés során a légbuborékok áramlását a tubajszájadékok irányába, és ebből az indirekt jelből következtettünk a petevezetékek átjárhatóságára. Az általunk végzett megfigyelés során a módszer szenzitivitása 73%, specificitása 70% volt a gold standard laparoszkópos kromohidrotubációhoz viszonyítva. A módszer 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. A beavatkozások során a vizsgálat körülményeit nem módosítottuk. Az általunk végzett beavatkozások 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, a műtői körülmények változtatása nélkül, normál diagnosztikus hiszteroszkópia során. Parry és munkatársai egy

megbízhatóbb módszer kidolgozásának érdekében standardizált lépésekkel (hosszabb ideig tartó megfigyelés, beteg pozicionálása) egy 456 meddő nőbeteget vizsgáló tanulmányban 93.8 – 100%-os szenzitivitást és 83.7%-os specificitást értek el [43].

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 petevezetékekben simaizom görcsöt okozhat, ami befolyásolhatja a vizsgálatot követő kromohidrotubáció eredményeit. Valamint hipotetikusan 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 hagyományos diagnosztikus 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 diagosztikus hiszteroszkópiát követően parryscope [43] vagy szelektív pertubáció [44] végzése javasolt: a pontosabb, megbízhatóbb eredmények érdekében.

Ezzel szemben értekezésem alapjául szolgáló tanulmányunk, a SPECT/CT-vel kiegészített hisztero-salpingoszcintigráfia (HSSG) során kapott eredményeink figyelemreméltóak.

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 petevezetékek átjárhatóságának megjelenítésére és funkcionális meghatározására szolgált. A Technécium-99m humán albumin mikrogömböket (99mTc-HAM) a betegek hátsó hüvelyboltozatába juttatták, és nyomkövetésre használták. A tanulmányukban leírták, hogy a HERS egy egyszerű, non-invazív 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 utero-tubalis transzport in vivo tanulmányozását stressz és sérülés nélkül.

Egy korábbi, 26 beteg bevonásával végzett prospektív vizsgálatban, melyben a HSSG hatékonyságát vizsgálták, [45] szintén bevezettek néhány módosítás: 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 [46]. Eredményeik alaján 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 [47].

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

A HSSG SPECT-CT-vel kiegészítve: a petevezeték- átjárhatóság egyik indirekt ambuláns vizsgálómódszere. Tanulmányunk során az izotópos kürtátjárhatósági vizsgálatot (kürtszcintigráfia, HSSG), SPECT CT vizsgálattal kiegészítve alkalmaztunk a gyakorlatban ambuláns körülmények között. Egy, már több évtizede ismert módszert módosítva, diagnosztikai pontosságát növelendő vizsgáltuk hatékonyságát a petevezetékek átjárhatósága terén.

A SPECT/CT egy kiváló újításnak bizonyult, hiszen eredményeink alapján 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. Összességében elmondható, hogy a SPECT/CT-vel kombinált hiszteroszalpingo-szcintigráfia egy pontos, könnyen kivitelezhető, fájdalommentes ambuláns átjárhatósági vizsgálómódszer.

Egyre nagyobb az igény a könnyen megvalósítható, gyors, költséghatékony és kevésbé megterhelő diagnosztikai módszerekre, melyek ambulánsan, rendelői környezetben is kivitelezhetőek. Emellett az asszisztált reprodukciós technikák iránti egyre nagyobb igény miatt előtérbe került a méhüregének vizsgálata is.

Harmadik tanulmányunkban megerősítettük azt a korábbi megállapítást [44], miszerint az ambuláns office hiszteroszkópiával (OHSC) végzett szelektív pertubáció (SPT) nagy érzékenységű, és költséghatékony módszer, ha megfelelő eszközökkel és kellő gyakorlattal végzik.

A technológia és az eszközök fejlődésével lehetővé vált a hiszteroszkópia kivitelezése altatás és fájdalom nélkül, rendelői ún. „office" körülmények között. Ezen forradalmian új módszer bevezetése lehetővé tette kis átmérőjű eszközök alkalmazását, amely elkerülhetővé tette a méhszáj fájdalmas kifogását, tágítását [37]. A kiváló képminőségnek köszönhetően a hiszteroszalpingográfiához (HSG) és a szonohiszteroszalpingo gráfiához képest (SHSG), jóval részletesebb képet látunk a méh üregéről és a tubaszájadékokról, valamint real time felismerésre kerülhetnek a méh üregében előforduló patológiák is. Így a diagnosztikus beavatkozások mellett lehetőség nyílt a „see and treat" azonnali ellátás lehetőségére is: a kis méretű, office hiszteroszkópiához kifejlesztett eszközökkel az ambuláns méhtükrözés során biopsziára, miomektómiára és polipektómiára is van lehetőség. Mivel ezen ambuláns vizsgálatok során nincs szükség általános anesztéziára, a preoperatív kivizsgálás, és a korházi bentfekvés is elkerülhető, mely így nem jelent kiesést a munkából, kisebb költséggel jár és mind a betegnek, mind pedig az egészségügyi szolgáltatónak igen előnyös.

A technológia fejlődésével a méhtükrözés ambulánsan, altatás nélkül végezhető változata felvettette a petevezetékek vizsgálatának lehetőségét is. 2012-ben leírásra került az office hiszteroszkópia során végzett szelektív pertubáció [43]. A módszer pontossága 92.06%-os a gold standard laparoszkópiához képest az összehasonlító tanulmány alapján.

A módszer lényege, hogy az ambuláns méhtükrözés során a petevezeték átjárhatóságának vizsgálatához egy kis méretű, munkacsatornával rendelkező optikai hüvelyre van szükség, melyen keresztül egy vékony műanyag katéter vezethető fel a méh üregébe, egészen a tubaszájadékok magasságáig. Ezen keresztül kék festéket juttatunk oldalanként a tubaszájadékokon át a petevezetékekbe (innen ered a szelektív elnevezés). A fiziológiás sóoldattal feltöltött méh üregében ily módon jól latható az átlátszó katéterben megjelenő kék festék. Ha a petevezeték átjárható, a festék a katéteren keresztül eltűnik, abban az esetben, ha a petevezeték lezárt, akkor a kék festék visszaáramlik kékre színezve a méh üregében keringő disztendáló folyadékot.

A 212 ambuláns méhtükrözés során végzett szelektív pertubáció (OHSC-SPT) 61.32%-ban detektáltunk legalább az egyik oldalon lezárt petevezetéket, 43.08%-ban unilaterális, 56,92 %-ban pedig bilaterális okklúziót igazoltunk. Ezek az eredményeink jól korrelálnak más, hasonló indikáció miatt végzett átjárhatósági vizsgálatok eredményeit közlő irodalmi adatokkal: HSG esetén legalább az egyik oldal lezártnak bizonyult 30.6%-ban Foroozanfard 2013-as tanulmányában [48]; kétoldali lezártság igazolódott LSC-CHT során 67.5%-ban Hager et al. 2021-es közleményében [49] és 89.4% Banerjee 2021-ben hiszteroszkópos tubakanülálásról publikált tanulmányában [50].

Eredményeink alapján a módszer negatív prediktív értéke magas; így a meddőségi vizsgálat során első lépcsőként választandó módszer.

Emellett kiemelendő, hogy a beavatkozás során észlelt egyéb patológiák is együlésben eltávolíthatóak, így a fertilitás növelhető. A vizsgálat során 61 esetben került felfedezésre és eltávolításra egyéb patológia (polip, mióma), 8 páciensnél pedig krónikus endometritis került diagnosztizálásra.

Összefoglalva elmondható, hogy az ambuláns office hiszteroszkópia során végzett szelektív pertubáció hatékony, minimálisan invazív módszer a petevezeték átjárhatóságának vizsgálatára. Alacsony költsége és a minimális fájdalomérzet miatt ugyanolyan hatékony, de ambulánsan, érzéstelenítés nélkül is elvégezhető vizsgálómódszer, szükség szerint kiegészíthető operatív beavatkozásokkal, amennyiben egyéb méhüregi patológia is felfedezésre kerül.

7. Összefoglalás

Munkám során egyrészről az indirekt buborék jel hatékonyságát vizsgáltuk a petevezeték átjárhatóságának megítélésére hiszteroszkópia során, másrészről, 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 kürtszcintgráfia 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 irradiációval 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.

8. Summary

The aim of my dissertation and my work, on the one hand, to investigate the effectiveness of a method - the indirect bubble sign - for evaluate the patency of the fallopian tube during hysteroscopy, and on the other hand, after modifying an already known method, the hysterosalpingoscintigraphy (HSSG), we determined its predective value in patency tests.

During our investigations, within infertility check-up, we compared the correlation of the indirect bubble sign observed during hysteroscopy and the patency of fallopian tubes detected during laparoscopic chromohydrotubation.

In summary, it can be said that the method based on visible air bubbles during hysteroscopy was not sufficiently accurate in predicting the patency of the fallopian tube in this form, however, following the appropriate modifications and standardizing the method, in the future it may be a safe, cost-effective alternative for testing the patency of the fallopian tubes as a direct method.

Our team also examined the predictive value of the hysterosalpingo-scintigraphy test method modified with SPECT/CT during the examination of fallopian tube patency. Based on our results, it can be said that the addition of SPECT/CT significantly increased the sensitivity and has good specificity, therefore it can be said that in the future, Fallopian tube scintigraphy can be an ambulatory tubal assessment method,and can be performed without anesthesia.

Scintigraphy combined with SPECT/CT is a safe alternative as a first step for examining the patency of the fallopian tubes.

In addition, our results and observations confirm that selective pertubation, which can be performed during office hysteroscopy, is an efficient, accurate, minimally invasive method for ambulatory examination of the patency of the fallopian tubes, for the indication of the appropriate assisted reproduction technique. OHSC-SPT avoids the complications of general anesthesia or techniques involving irradiation (HSG). Moreover, by examining the uterine cavity, other pathologies such as polyps, micropolyps, fibroids, and chronic endometritis can be detected and treated at once, thus improving fertility.

With the spread of modern ambulatory examinations that do not require anesthesia to check the patency of the Fallopian tubes, the number of diagnostic laparoscopies can be reduced.

9. Irodalomjegyzék

[1] World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11) Geneva: WHO 2018

[2] Központi Statisztikai Hivatal: Statisztikai Tükör 2014/126

[3] Kapitány B, Spéder Zs. Gyermekvállalás, KSH 2015, 41-56.

[4] Központi Statisztikai Hivatal: 2021 Demográfia.

[5] Lorincz, J., Jakab, A., & Torok, P. (2017). [Comparison of current methods of tubal patency assessment]. Orv Hetil, 158(9), 324-330. doi:10.1556/650.2017.30653

[6] Török P.: Application of hysteroscopy in gynaecological practice. PhD thesis. 2014

[7] Obrzut B, Obrzut M. Is There Still a Place for Reconstructive Surgery in Distal Tubal Disease? J Clin Med. 2022 Jun 8;11(12):3278. doi: 10.3390/jcm11123278. PMID: 35743348; PMCID: PMC9225341.

[8] Yu, H., Liang, Z., Cai, R. et al. Association of adverse birth outcomes with in vitro fertilization after controlling infertility factors based on a singleton live birth cohort. Sci Rep 12, 4528 (2022). https://doi.org/10.1038/s41598-022-08707-x

[9] Herrlinger, R., Feiner., E.: Why did Vesalius not discover the Fallopian tubes? Med. Hist., 1964, 8(4), 335-341.

[10] Han J, Sadiq NM. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Fallopian Tube. [Updated 2022 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547660/

[11] Kunz G, Beil D, Deiniger H, Einspanier A, Mall G, Leyendecker G. The uterine peristaltic pump. Normal and impeded sperm transport within the female genital tract. Adv Exp Med Biol. 1997;424:267-77. PMID: 9361805.

[12] Pavlova GA. Tubal muscles determine embryo implantation site; prognosis of ectopic pregnancy at chronic functional disorders. Med Hypotheses. 2019 Nov;132:109332. doi: 10.1016/j.mehy.2019.109332. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31421418.

[13] Owhor LE, Reese S, Kölle S. Salpingitis Impairs Bovine Tubal Function and Sperm-Oviduct Interaction. Sci Rep. 2019 Jul 26;9(1):10893. doi: 10.1038/s41598-019-47431-x. PMID: 31350463; PMCID: PMC6659645.

[14] Smith W.T.: On a new method of treating sterility by the removal of obstructions of the Fallopian tubes. Lancet, 1849, 53 (1342), 529-531.

[15] Eisenberg, R.: Obstetrical and gynecologyc radiology. Radiology, an illustrated history. Mosby, St Louis, 1992, 347–363.

[16] Joukje van Rijswijk, Nienke van Welie et al., Tubal flushing with oil-based or water-based contrast at hysterosalpingography for infertility: long-term reproductive outcomes of a

randomized trial, Fertility and Sterility, Volume 114, Issue 1, 2020, Pages 155-162, ISSN 0015-0282, https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.03.022.

[17] Hedgpeth, P. L., Thurmond, A. S., Fry, R., et al.: Radiographic fallopian tube recanalization: absorbed ovarian radiation dose. Radiology, 1991, 180(1), 121–122

[18] Sowa, M., Shimamoto, T., Nakano, R., et al.: Diagnosis and treatment of proximal tubal obstruction by fluoroscopic transcervical Fallopian tube catheterization. Hum. Reprod., 1993, 8(10), 1711–1714.

[19] Broeze, K. A., Opmeer, B. C., van der Veen, F., et al.: Individual patient data meta-analysis: a promising approach for evidence synthesis in reproductive medicine. Hum. Reprod. Update, 2010, 16(6), 561–567

[20] Mohiyiddeen, L., Hardiman, A., Fitzgerald, C., et al.: Tubal flushing for subfertility. Cochrane Database Syst. Rev., 2015, (5), CD003718.

[21] Swart, P., Mol, B. W., van der Veen, F., et al.: The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. Fertil. Steril., 1995, 64(3), 486–491.

[22] Deichert, U., Schlief, R., Van de Sandt, M., et al.: Transvaginal hysterosalpingo-contrast-sonography (Hy-Co-Sy) compared with conventional tubal diagnostics. Hum. Reprod, 1989, 4(4), 418–424.

[23] Savelli, L., Pollastri, P., Guerrini, M., et al.: Tolerability, side effects, and complications of hysterosalpingocontrast sonography (Hy-Co-Sy). Fertil. Steril., 2009, 92(4), 1481–1486.

[24] Luciano, D. E., Exacoustos, C., Johns, D. A., et al.: Can hysterosalpingi-contrast sonography replace hysterosalpingography in confirming tubal blockage after hysteroscopic sterilization and in the evaluation of the uterus and tubes in infertile patients? Am. J. Obstet. Gynecol., 2011, 204(1), 79.e1–79.e5.

[25] Lim, C. P., Hasafa, Z., Bhattachrya, S., et al.: Should a hysterosalpingogram be a first-line investigation to diagnose female tubal subfertility in the modern subfertility workup. Hum. Reprod., 2011, 26(5), 967–971.

[26] Guerriero, S., Ajossa, S., Lai, M. P., et al.: Transvaginal ultrasonography associated with colour Doppler energy in the diagnosis of hydrosalpinx. Hum. Reprod., 2000, 15(7), 1568–1572.

[27] Venter PF, Iturralde M. Migration of a particulate radioactive tracer from the vagina to the peritoneal cavity and ovaries. S Afr Med J. 1979;55(23): 917–919

[28] Birnholz JC. Ultrasonic visualization of endometrial movements. Fertil Steril. 1984;41(1):157–158.

[29] Abramowicz JS, Archer DF. Uterine endometrial peristalsis–a transvaginal ultrasound study. Fertil Steril. 1990;54(3):451–454.

[30] Decker, A., Cherry, T. H.: Culdoscopy: a new method in the diagnosis of pelvic disease. Am. J. Surg., 1944, 64(1), 40–44.

[31] Corson, S. L., Cheng, A., Gutmann, J. N.: Laparoscopy in the “normal” infertile patient: a question revisited. J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc., 2000, 7(3), 317–324.

[32] Al-Badawi, I. A., Fluker, M. R., Bebbington, M. W.: Diagnostic laparoscopy in infertile women with normal hysterosalpingograms. J. Reprod. Med., 1999, 44(11), 953–957.

[33] Gordts, S., Campo, R., Rombauts, L., et al.: Transvaginal hydrolaparoscopy as an outpatient procedure for infertility investigation. Hum. Reprod., 1998, 13(1), 99–103

[34] Lampé, R., Pozsgay, A., Török, P., et al.: Transvaginal hydrolaparoscopy: Literature review and our initial results. [Transzvaginális hydrolaparoscopia: irodalmi áttekintés és kezdeti eredményeink.] Magyar Nőorv. L., 2014, 77, Különszám, 102.

[35] Bacskó Gy.
Uterine surgery by operative hysteroscopy.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1997; 71:219-222.

[36] Mohri, T. "Demonstration of the Machida Hysteroscope." In Seventh World Congress on Fertility and Sterility, Tokyo and Kyoto, October, 1971.

[37] Bettocchi S, Selvaggi L.
A vaginoscopic approach to reduce the pain of office hysteroscopy.
J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1997; 4:255-258.

[38] Linder TE, Simmen D, Stool SE. Revolutionary Inventions in the 20th Century: The History of Endoscopy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1997;123(11):1161–1163. doi:10.1001/archotol.1997.01900110011001

[39] Marsh F, Kremer C, Duffy S.
Delivering an effective outpatient service in gynaecology. A randomised controlled trial analysing the cost of outpatient versus daycase hysteroscopy.
BJOG. 2004; 111: 243-248.

[40] Desormeaux, A.J: De l'endososcope. Académie de Médecine, 1853.

[41] Sutton C. Hysteroscopic surgery. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2006; 20: 105-137.

[42] J. Aldred, D.M. Riche, W. May, S.E. Wilson, J.M. Shwayder, J.P. Parry: Air infused saline for predicting tubal patency with flexible office hysteroscopy is correlated with post-hysteroscopy changes in cul-de-sac fluid volume, Fertility and Sterility, Volume 106, Issue 3, Supplement, 2016, Page e220, ISSN 0015-0282, https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.634.

[43] Parry JP, Riche D, Rushing J, Linton B, Butler V, Lindheim SR. Performing the Parryscope technique gently for office tubal patency assessment. Fertil Steril. 2017 Oct;108(4):718. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.1159. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28843382.

[44] Török P, Major T. Accuracy of assessment of tubal patency with selective pertubation at office hysteroscopy compared with laparoscopy in infertile women. J Minim Invasive Gynecol. 2012 Sep-Oct;19(5):627-30. doi: 10.1016/j.jmig.2012.03.016. PMID: 22935304.

[45] McCalley, M. G., Braunstein, P., Stone, S., Henderson, P., & Egbert, R. (1985). Radionuclide hysterosalpingography for evaluation of fallopian tube patency. J Nucl Med, 26(8), 868-874. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4032035

[46] McQueen, D., McKillop, J. H., Gray, H. W., Bessent, R. G., & Black, W. P. (1991). Investigation of tubal infertility by radionuclide migration. Hum Reprod, 6(4), 529-532. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a137373

[47] Steck, T., Wurfel, W., Becker, W., & Albert, P. J. (1991). Serial scintigraphic imaging for visualization of passive transport processes in the human fallopian tube. Hum Reprod, 6(9), 1186-1191. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a137510

[48] Foroozanfard F, Sadat Z. Diagnostic value of hysterosalpingography and laparoscopy for tubal patency in infertile women. Nurs Midwifery Stud. 2013 Jun;2(2):188-92. doi: 10.5812/nms.10661. Epub 2013 Jun 27. PMID: 25414857; PMCID: PMC4228547.

[49] Hager M, Ott J, Göbl C, Holzer I, Seemann R, Kurz C, Parry JP. Detection of hysteroscopic fluid in the pouch of Douglas: a prospective cohort study about the predictability of bilateral tubal occlusion. Arch Gynecol Obstet. 2021 Oct;304(4):1073-1080. doi: 10.1007/s00404-021-05993-0. Epub 2021 Feb 24. Erratum in: Arch Gynecol Obstet. 2021 May 19;: PMID: 33625597; PMCID: PMC8429386.

[50] Banerjee K, Singla B. Novel Use of Hysteroscopy in the Assessment of Tubal Patency in Difficult Cannulation. Gynecol Minim Invasive Ther. 2021 Aug 3;10(3):166-167. doi: 10.4103/GMIT.GMIT_18_20. PMID: 34485061; PMCID: PMC8384019.

[51] Lukács, L., Lőrincz, J., Boldogh, B., Lipták, M., Herman, T., Török, P.: Out-patient selective tubal test with concomitant evaluation of the uterine cavity. Facts, views & vision in ObGyn. 14 (3), P124, 2022.

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

Nyilvántartási szám: DEENK/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 endoszkpia 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

DEBRECENI EGYETEM * Egyetemi és Nemzeti Könyvtár *

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.

DEBRECENI EGYETEM * Egyetemi és Nemzeti Könyvtár *

10. Tárgyszavak

infertilitás, petevezeték-átjárhatóság, hiszteroszalpingográfia, szono-hiszteroszalpingográfia, hidrolaparoszkópia, laparoszkópia, hiszteroszkópia, buborék-jel, hiszteroszalpingo-szcintigráfia

infertility, tubal patency, hysterosalpingography, hystero-contrast-sonography, hydrolaparoscopcy, laparoscopy, hysteroscopy, bubble-sign, hysterosalpingo-scintgraphy

11. Rövidítések jegyzéke

HSG: hiszteroszalpingográfia

SHSG: szono-hiszteroszalpingográfia

SIS: saline infusion sonography

HyCoSy: hystero-contrast-sonography

LSC–CHT: laparoszkópos kromohidrotubáció

TVHL: transzvaginális hidrolaparoszkópia

OHSC-SPT: office hiszteroszkópia – szelektív pertubáció

IVF: in vitro fertilizáció

Ch: Charriere

WHO: World Health Organisation

KSH: Központi Statisztikai Hivatal

SPECT/CT: Single photon emission computed tomography

CI: confidence interval

OR: odds ratio – esélyhányados

HERS: hystero-salpingo radionuclide scintigraphy

TVS: transzvaginális ultrahang

12. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék ezúton is köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Török Péternek, amiért lehetőséget adott, támogatott, és mindvégig hitt bennem, valamint a kutatásom alapjául szolgáló ötletekért, és a tudományos útmutatásáért.

Továbbá köszönettel tartozom korábbi munkahelyi vezetőimnek, Dr. Bacskó György és Dr. Lampé Rudolf tanár uraknak, hogy a munkám és a kutatások elvégzéséhez szükséges feltételeket és szakmai fejlődésemet biztosították.

Végül, de nem utolsó sorban hálásan köszönöm a családomnak, a barátaimnak és kollégáimnak, hogy motiváltak és segítették a felkészülésemet.

Függelék

Ábrajegyzék

1. ábra: Hiszteroszalpingográfia (HSG) folyamatában: a méhűr, majd a petevezetékek kirajzolódása, majd a radio-kontrasztanyag kiáramlása a hasüregbe egy negatív átjárhatósági vizsgálat esetén
2. ábra: HyCoSy: hysterosalpingo-sonografia: a fiziológiás sóoldat az uterus üregéből kiáramlik és halad át a kürtökön a hasüreg felé
3. ábra: Gamma kamerás felvétel a kismedencéről HSSG közben
4. ábra: LSC-CHT során metilén kék festék megjelenése a hasüregben
5. ábra: TVHL során metilén kék festék megjelenése
6. ábra: Tubaszájadékba illesztett katéteren keresztül metilénkék festék áramlása SPT során
7. ábra: Hiszteroszkópia sematikus ábrázolása
8. ábra: Hiszteroszalpingo-szcintigráfia során a radionuklid izotóp megjelenése 2 dimenziós ábrázolásban
9. SPECT-CT-vel kiegészített HSSG során a radionuklid izotóp detektálása 3 dimenziós felvételen

Táblázatok

1. táblázat: Életkor, testmagasság, testtömeg és BMI eloszlása a két alcsoportban
2. táblázat: a módszer szenzitivitása és specificitása
3. táblázat: OR és CI (odds ratio és confidence interval)
4. táblázat: A laparoszkópos kromohidrotubáció és a kürtszcintigráfia gyakorlati jellemzőinek összehasonlító táblázata

Diagramok

1. diagram: „A” módszer szenzitivitása, specificitása, negatív és pozitív prediktív értéke
2. diagram: „B” módszer szenzitivitása, specificitása, negatív és pozitív prediktív értéke
3. diagram: „C” módszer szenzitivitása, specificitása, negatív és pozitív prediktív értéke