# Genomspolning av äggledare – ökar chansen för graviditet?

Sofia Avenstam, ST-läkare, Kvinnokliniken, Växjö, Region Kronoberg
sofia.avenstam@kronoberg.se

Handledare: Anders Linde, Specialist i Gynekologi och Obstetrik, MD.
Viveca Ritsinger, Specialist i Internmedicin, MD, PhD.

# Sammanfattning/Abstract

**Bakgrund:** Tubarskada är en av huvudorsakerna till kvinnlig infertilitet, därför är undersökning av tubor viktigt i infertilitetsutredningar. Genomspolning är en ultraljudsundersökning där man med hjälp av en kateter injicerar vätska i tuborna via uteruskaviteten. Vätskan fungerar som en kontrast, vilket gör att man kan se om det finns passage i tuborna med hjälp av en transvaginal ultraljudsprob. Man har i samband med dessa noterat en ökad incidens av spontana graviditeter strax efter patienten genomgått en genomspolning. Syftet med denna studie är att undersöka huruvida genomspolning av tubor med kontrastmedel SonoVue® i infertilitetsutredning leder till spontan graviditet inom sex månader efter minst ett års infertilitet samt om passage i en eller båda tuborna har någon inverkan på resultatet

**Metod:** Studiedesignen var en deskriptiv retrospektiv journalbaserad kohortstudie. Inklusionskriterier var patienter med infertilitet som genomgått genomspolning med SonoVue av äggledare under 2018 – 2020 vid Kvinnokliniken i Region Kronoberg. Exklusionskriterier var ingen passage i tuborna, samkönat par, ensamstående, manlig faktor, genomspolning på operation samt dubbletter.

Information om tubarpassage och ålder samlades in och jämfördes mellan gruppen som blivit gravid inom sex månader och den grupp som inte blivit gravid med Mann-Whitneys test. Utfallet graviditet analyserades med Fishers test.

**Resultat:** Totalt inkluderades 52 patienter. Medianålder för patienterna var 28 år (27-30,75) och 20 (38%) hade passage i en tuba jämfört med 32 (62%) som hade passage i båda tubor. Av patienterna blev 9 (17%) spontant gravida och 43 (83%) ej gravida inom 6 månader efter genomspolningen. Vid jämförelse av ålder och tubarpassage (en och två tubor) mellan grupperna förelåg ingen statistisk skillnad, p=0.552, p=0.99 respektive p=0.99.

Via statistiska beräkningar fann vi att det inte finns någon statistisk signifikans i möjligheten att bli gravid oberoende om patienten har passage i en eller två tubor samt genomgått en genomspolning (p=0.729).

**Slutsats:** I denna studie blev knappt en femtedel av patienterna spontant gravida inom 6 månader efter genomspolning med SonoVue. Vid jämförelse av andra liknande studier är denna siffra lika hög. Det framkom ingen skillnad i ålder eller tubarpassage i en eller två tubor mellan grupperna och varken ålder eller tubarpassage var statistiskt associerat med utfallet att bli gravid.

# Innehåll

Sammanfattning/Abstract ..... 1
Introduktion/bakgrund ..... 3
Syfte ..... 4
Material och Metod ..... 4
Studiepopulation/urval ..... 4
Metoder ..... 5
Etik ..... 7
Resultat ..... 8
Diskussion ..... 9
Referenser ..... 11

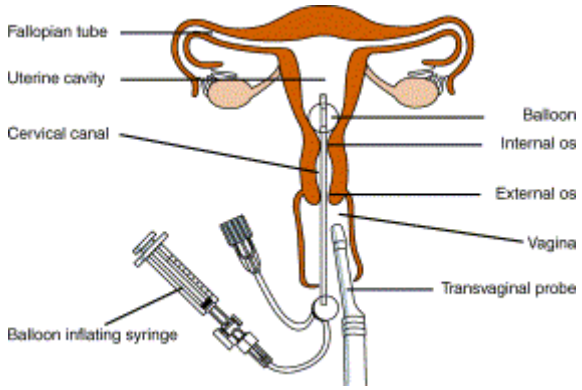
# Introduktion/bakgrund

Diagnosen infertilitet definieras som 12 månader med regelbundna (2 – 3 gånger/ vecka), oskyddade samlag utan att bli gravid. Världen över är mellan 8 och 12 % av par i barnafödande ålder drabbade utav detta (1),(2).

Hos ungefär en tredjedel av paren är orsaken till infertilitet en manlig faktor, en tredjedel är en kvinnlig faktor och resten är kombinerat eller en oförklarlig faktor. Tubarskada är en av huvudorsakerna till kvinnlig infertilitet. För den enskilda kvinnan är naturlig befruktning att föredra och därför är undersökning av tubor viktigt i infertilitetsutredningar.

Tubarpassage har traditionellt genomförts via laparoskopi (titthålskirurgi) med blå färg eller röntgenundersökning, HSG (hysterosalpingografi). De tre senaste årtiondena har hydrosonografi med kontrast (Hysterosalpingo Constrast Sonography, HyCoSy) introducerats som ett alternativ i flertalet länder. En fördel med HyCoSy är avsaknad av strålning och att det kan utföras av en gynekolog (3).

HyCoSy är en ultraljudsundersökning där man injicerar vätska i tuborna via uteruskaviteten. Vätskan fungerar som en kontrast, vilket gör att man kan se om det finns passage i tuborna samt anatomin av uteruskaviteten med hjälp av en transvaginal ultraljudsprob. HyCoSy genomförs helst under första halvan av menscykeln, för att undvika bortspolning av ett viabelt ägg (4).




**Figur 1. Hydrosonografi (5)**

För över 50 år sedan märkte flertalet läkare en ökad incidens av spontana graviditeter strax efter patienten genomgått en genomspolning (HSG och laparoskopi) (6, 7). Den positiva effekten av

genomspolningen är troligtvis pga. vätskans mekaniska påverkan. Vätskan spolar bort material från en tidigare inflammatorisk process eller en slempropp som kan hämma befruktningsprocessen (8). År 2020 gjordes en Cochrane review gällande genomspolning av tubor, denna visar att genomspolning med oljelöslig kontrast kan öka chansen att bli gravid jämfört med ingen genomspolning, medan det är osäkert om genomspolning med vattenlöslig kontrast förbättrar chanserna. Det har rapporterats att flertalet kvinnor blir gravida de första tre till sex månaderna efter en genomspolning, det är oklart varför (9). Eftersom sambandet mellan graviditet och genomspolning av tubor är mindre belagt var det av intresse att se hur det förhöll sig i en begränsad kohort som behandlades vid Kvinnokliniken (Centrallasarettet i Växjö och Ljungby lasarett), i Region Kronoberg.

# Syfte

Syftet med denna deskriptiva retrospektiva journalstudie var att undersöka om de kvinnor som genomgått genomspolning med SonoVue® vid kvinnokliniken i Region Kronoberg blivit gravida inom sex månader efter genomspolning. Därtill syftade också studien till att belysa ålder och förekomst av tubarpassage (i en eller två tubor) hos de som blev respektive inte blev gravida efter genomspolning och om ålder och förekomst av tubarpassage var associerat med utfallet att bli gravid.

# Material och Metod

## Studiedesign

Deskriptiv retrospektiv journalstudie.

# Studiepopulation/urval

Samtliga patienter hade kontakt med infertilitetsmottagningen under tidsperioden 2018-2020 och genomgick genomspolning med kontrastmedlet SonoVue®, en suspension bestående av svavelhexaflorid ($SF_6$) som blandas med natriumklorid (NaCl), då bildas mikrobubblor som förstärker ekogeniciteten vid undersökning (10).

## Inklusionskriterier

Alla åldrar

Infertilitet

Passage antingen i båda eller endast en tuba.

## Exklusionskriterier

Ingen passage i tuborna

Samkönat par

Ensamstående

Manlig faktor

Genomspolning på operation

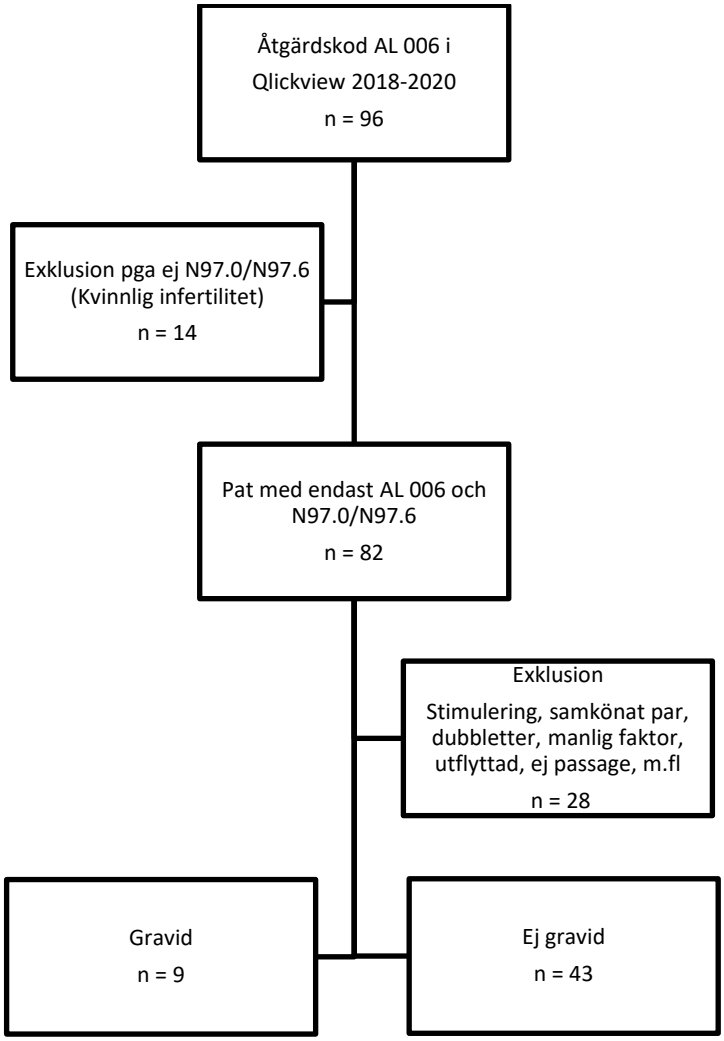
Dubbletter

# Metoder

Journalverktyget Qlickview användes för att få fram samtliga patienter med åtgärdskod AL006, vaginalt ultraljud med kontrastundersökning enligt International Classification of Diseases and Related Health Problems svenska version (ICD-10-SE) samt diagnoskoderna N97.0 och N 97.9, kvinnlig infertilitet under det angivna tidsintervallet.

I nästa steg gjordes en journalgranskning av samtliga patienter i Cambio Cosmic. Patienterna avidentifierades och ett patientregister i Excel upprättades. I registret noterades om patienten tillhörde infertilitetsmottagningen, om dem hade passage i båda, ena eller ingen av äggledarna samt om dem blivit gravida inom 6 månader efter genomspolningen och patientens ålder vid genomspolningen. Notiser fördes även på exklusionskriterier.

I Excel sorterades därefter de patienter bort som ingick i exklusionskriterierna, se flödesschema av urvalsprocessen (Figur 1.).




**Figur 2. Flödesschema urvalsprocessen.**

## Statistisk metod

Patientkarakteristika analyserades som median (lägsta och övre kvartilen) för den kontinuerliga variabeln ålder och siffror och procentsatser för den kategoriska variabeln tubarpassage. Jämförelsen mellan de som blev gravida inom sex månader och de som inte blev gravida analyseras som grupper och inte genom parvis matchade jämförelser. Fishers exakta test tillämpades för jämförelse av tubarpassage mellan grupperna samt Mann-Whitneys test vid jämförelse av medianvärdet för ålder mellan grupperna. Logistisk regression användes för att anlysera betydelsen av ålder samt tubarpassage (passage i en tuba/två tubor) för graviditet. Ett dubbelsidigt p-värde

<0,05 accepterades som statistiskt signifikant. Alla analyser genomfördes med hjälp av statistikprogrammet Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 27)

## Etik

Etiktillstånd bedömdes i samråd med vetenskaplig handledare ej vara nödvändigt, då Verksamhetschefens skriftliga godkännande erhölls för att granska journalerna. Diarienummer erhölls (21rgk370) och angavs i de journaler som granskades.

Ingen patientdata redovisades så att någon patient kunde identifieras. Ett patientregister upprättades som endast studieansvarig haft tillgång till och anmäldes till FoU enligt dataskyddsförordningen (GDPR).

# Resultat

Sökningen av åtgärdskoden AL 006 mellan 2018 – 2020 i Qlickview identifierades 96 kvinnor. Av dessa inkluderades 52 patienter i studien. Av de 44 som exkluderades hade 14 inte diagnoskoden N97.0 alternativt N97.6 i journalen vid genomspolning, 2 hade ingen passage i tuborna, 10 hade stimulerats och blivit gravida, 9 var samkönade par, 3 hade manlig faktor som orsak, 1 ensamstående, 1 utflyttad, 2 spermiedonationer, 1 dubblett och en patient hade endast en tuba.
Av de inkluderade patienterna blev 9 (17%) spontant gravida och 43 (83%) inte gravida inom 6 månader efter genomspolning. Medianåldern för gruppen var 29 respektive 28 år för gravida respektive icke gravida, p=0.552. Andelen med passage i båda tuborna var lägre hos de icke gravida 60% vs 67%, skillnaden var dock inte statistisk signifikant (p=0.99; Tabell 1). Vid logistisk regression sågs ingen association varken mellan ålder och graviditet (p=0.348) eller mellan tubarpassage och graviditet ( p=0.729).

**Tabell I.** Patientkaraktäristika i hela kohorten fördelad på graviditet/ ej graviditet, antal (%), medianålder (övre och nedre kvartil) samt p-värde för skillnad mellan grupperna.

| | **Gravid (n=9)** | **Ej gravid (n=43)** | **p-värde** |
|---|---|---|---|
| **Ålder (år)** | 29 (26-34.5) | 28 (27-30) | 0.552 |
| **Passage 1 tuba** | 3 (33) | 17 (40) | 0.999 |
| **Passage 2 tubor** | 6 (67) | 26 (60) | 0.999 |

# Diskussion

Denna deskriptiva retrospektiva journalstudie av patienter med infertilitet och som genomgick genomspolning med SonoVue av tubor mellan 2018–2020 vid Region Kronoberg visar att 17% blev spontant gravida inom 6 månader efter genomspolning. Det fanns i kohorten ingen statistisk skillnad i ålder eller tubarpassage i en eller två tubor mellan gruppen som blev respektive inte blev gravid.

Jämfört med tidigare studier på vattenlöslig kontrast mot ingen behandling ligger antalet som blev gravida inom 6 månader mellan 29-40% (9) och i vår studie 17%.
Resultat liknande våra ses i en tidigare studie som använt sig av SonoVue® (19%), dock har även patienter utan passage inkluderats, men misstanke finns att flertalet feldiagnostiserats då det är svårt att bli spontant gravid utan passage (11). Det finns ytterligare en studie som har liknande resultat (22.2%)(8), medan en brittisk studie visar att spontan graviditet efter genomspolning med vattenlöslig kontrast inte kan påvisas (3).
Enligt den senaste Cochrane review finns det evidens för att spontan graviditet ökar med genomspolning av oljelöslig kontrast (17-37%) jämfört med ingen behandling (9%),(9).
Oljelösligt kontrastmedel har en terapeutisk effekt jämfört med vattenlöslig och den effekten är bäst för de patienter med diagnosen oförklarad infertilitet, där en teori är att en ”tubal plug” är orsaken till stoppet och att den oljelösliga kontrasten kan spola bort den(12).

Av dem som blev gravida i denna studie hade alla varit infertila och blev spontant gravida väldigt snart efter genomspolningen, någon till och med i samma menscykel, vilket man även sett i andra studier (8, 11). Så trots att man i Cochrane review från 2020 (9) säger att 21% blir spontant gravida utan genomspolning, så anser vi att genomspolning med vattenlöslig kontrast har viss effekt på möjligheten att bli gravid vid infertilitet.

## Styrkor och svagheter

Svagheter med studien är ett litet patientunderlag, där inklusion av ytterligare år retrospektivt hade kunnat ge ett mer tillförlitligt resultat.

En av kvinnorna hade flyttat från regionen, då kohorten är liten kan det eventuellt påverka resultatet. Precis som i tidigare studier kan undersökningarna blivit feldiagnostiserade när det gäller tubarpassage (finns det passage eller inte i en respektive två tubor).
En annan svaghet är att det är olika operatörer som genomför genomspolningen då det blir olika styrka i själva spolningen, vilket kan påverka.
En av studiens styrkor är att den är baserad på journalsystemet Cambio Cosmic, där allt inom vården i Region Kronoberg dokumenteras, vilket har gjort det enklare och säkrare att inhämta information.

## Slutsats

I denna studie blev knappt en femtedel av patienterna spontant gravida inom 6 månader efter genomspolning med SonoVue. Denna siffra överensstämmer med vad man sett i liknande studier. Det framkom ingen skillnad i ålder eller tubarpassage i en eller två tubor mellan grupperna och varken ålder eller tubarpassage var associerat med utfallet att bli gravid

# Referenser


1. Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clinical biochemistry. 2018;62:2-10.
2. Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. Obstetrics and gynecology. 2004;103(1):51-6.
3. Lindborg L, Thorburn J, Bergh C, Strandell A. Influence of HyCoSy on spontaneous pregnancy: a randomized controlled trial. Human reproduction (Oxford, England). 2009;24(5):1075-9.
4. Campbell S, Bourne TH, Tan SL, Collins WP. Hysterosalpingo contrast sonography (HyCoSy) and its future role within the investigation of infertility in Europe. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 1994;4(3):245-53.
5. Watrelot A, Hamilton J, Grudzinskas JG. Advances in the assessment of the uterus and fallopian tube function. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2003;17(2):187-209.
6. Wahby O, Sobrero AJ, Epstein JA. Hysterosalpingography in relation to pregnancy and its outcome in infertile women. Fertility and sterility. 1966;17(4):520-30.
7. Nugent D, Watson AJ, Killick SR, Balen AH, Rutherford AJ. A randomized controlled trial of tubal flushing with lipiodol for unexplained infertility. Fertility and sterility. 2002;77(1):173-5.
8. Giugliano E, Cagnazzo E, Bazzan E, Patella A, Marci R. Hysterosalpingo-contrast sonography: is possible to quantify the therapeutic effect of a diagnostic test? Clinical and experimental reproductive medicine. 2012;39(4):161-5.
9. Wang R, Watson A, Johnson N, Cheung K, Fitzgerald C, Mol BWJ, et al. Tubal flushing for subfertility. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020(10).
10. Schneider M. SonoVue, a new ultrasound contrast agent. European Radiology. 1999;9(3):S347-S8.
11. Chunyan G, Bin P, Ping Y, Yue Z, Yang X, Hongju T, et al. Assessment of the Influence on Spontaneous Pregnancy of Hysterosalpingo-Contrast Sonography. Biomed Res Int. 2018;2018:4901281.
12. Vandekerckhove P, Watson A, Lilford R, Harada T, Hughes E. Oil-soluble versus water-soluble media for assessing tubal patency with hysterosalpingography or laparoscopy in subfertile women. Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):Cd000092.