

Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar
Egészségtudományi Doktori Iskola
Az Egészségtudományi Doktori Iskola vezetője:
Prof. Dr. KISS ISTVÁN MD, DSc.

AZ ENDOMETRIÓZIS HATÁSA AZ ÉLETMINŐSÉGRE
(A kombinált hisztero-laparoszkópos műtét előnyei az életminőségre és a
termékenységi teljesítményre endometriózisban)

Doktori (PhD.) értekezés tézisei



DR. EKINE ATOMBOSOBA ADOKIYE

Programvezető: Prof. Dr. Bódis József

Témavezető: Prof. Dr. Koppán Miklós

Témavezető: Dr. Ágnes Koppán

Pécs, 2024

BEVEZETÉS

Az endometriózis gyakori, progresszív, krónikus betegség, ami káros hatással van az érintett nőkre. Ez egy nagyrészt jóindulatú, de potenciálisan legyengítő nőgyógyászati rendellenesség, ritka rosszindulatú átalakulással. Becslések szerint az endometriózis a reprodukív korú női lakosság 10-15%-át érinti. Ezenkívül a becslések szerint a termékenységi problémákkal küzdő női populáció 20-50%-át (szubfertilitás vagy meddőség) és a menstruációs zavarban szenvedő nők 40-60%-át érinti. Ez egy ösztrogénfüggő rendellenesség, amit az endometriumszerű szövet méhüregen kívüli növekedése jellemez. A medencétől távoli szervek közé tartozik a tüdő és a bőr. Az endometrióziist először 1860-ban írta le „adenomyomaként” Karl Freiherr von Rokitansky osztrák patológus. A betegség első, formális leírását Dr. John Sampson készítette 13 olyan esetet ismertető cikkében, amikor egy hasi műtét során méhnyálkahártya szövet jelenlétét figyelték meg. Kezdetben azokat a nőket, akiknél az endometriózis tüneteire hasonló tünetek jelentkeztek, démontól megszállottnak, boszorkánynak vagy örültnek tekintették, és a társadalom megvetéssel elutasította, és néha meg is gyilkolta. Közel 2500 évvel ezelőtt a hippokratészi orvosok is dokumentáltak egy hasonló egészségügyi állapotot, amit csak „krónikus fájdalomnak” neveztek.

Thomas Sydenham és mások „hisztériáknak” nevezték azokat a nőket, akiknél ez a tünet jelentkezett. A férfi egészségügyi szakemberek hozzáállása a korai időkben, az akkori elégtelen technológia és az endometriózis összetettsége a betegség késleltetett felfedezését eredményezte. Ezért az érintett nők életük nagy részében gyötrelmes állapotban voltak, ami elősegíthette a „megszállottnak” nevezett viselkedésformák némelyikének kialakulását. Patogenezisének összetettsége miatt az endometrióziist igen nehéz azonosítani az univerzálisan standard biomarkerek segítségével. Több próbálkozás kevés sikerrel járt, vagy sikertelenül végződött. A betegség legnagyobb kihívása a diagnózis 4-8 év körüli késése, ami gyakran invazív beavatkozásokat tesz szükségessé, például laparoszkópiát és ritkábban diagnosztikus laparotomiát. Korábbi tanulmányok szerint a különböző országokban ennek aránya eltérő; az Egyesült Államokban 6-10%, Kanadában 7%, az Egyesült Királyságban 10%, Magyarországon 10%, Ausztráliában 3,7%, Olaszországban pedig 18,6%.

A tünetekkel járó endometriózisban szenvedő nők életminőségét (QoL) jelentősen csökkenti a szubfertilitás, vagy meddőség, a krónikus kismencedei fájdalom, a dysmenorrhoea (fájdalmas időszakok) és a dyspareunia (fájdalom a közösülés során). Jelenleg a súlyos endometriózis egyetlen sikeres kezelési módja a látható elváltozások műtéti eltávolítása adjuváns orvosi terápiával, vagy anélkül. A sebészeti szaktudástól függően a kiújulás viszonylag gyakori, és a

becslések szerint 2 éven belül 4,2–75%; ezért gyakori az ismételt műtét szükségessége. Ennek a tanulmánynak az a célja, hogy megvizsgálja a laparoszkópos műtétek hatékonyságát az endometriózisban szenvedő betegek életminőségének, általános jólétének és termékenységi teljesítményének javításában.

Hipotézisek

1. Feltételezzük, hogy összefüggés lehet a császármetszéssel járó beteg kórelőzménye és az endometriózis kialakulásának megnövekedett valószínűsége között.
2. Feltételezzük, hogy a kombinált hysteroscopos és laparoszkópos endometriosis műtét szignifikánsan javítja az endometriózisban szenvedő betegek termékenységi kimenetelét.
3. Feltételezzük, hogy a kombinált hysterolaparoszkópia jelentősen javíthatja az endometriózisos betegek életminőségét. Úgy gondoljuk, hogy a validált EHP–36 műszer, a VAS és az NRS–11 hasznos eszközök az endometriózisos betegek életminőségének értékeléséhez.

Anyag és módszer

A tanulmány két részből áll: az első retrospektív, a második prospektív, ami a Róbert Magán Kórház Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Endoszkópos Sebészeti Osztályán készült. A Kórházi adatbázis felhasználásával végzett adatgyűjtésen alapuló retróspektív vizsgálatok három részből tevődtek össze.

Retrospektív rész

I/1. Az elsőben 34, császármetszés utáni heghibával (isthmocеле) szenvedő beteget elemeztünk, és ennek lehetséges összefüggését az endometriózissal és a másodlagos meddőséggel. A kezdeti szűrést követően 28 beteg beleegyezett a sebészeti kezelésbe, és mindegyikük kombinált hiszteroszkópos és laparoszkópos beavatkozáson esett át, kivéve egy beteget, aki csak a hiszteroszkópiát választotta. Nyomon követés 2013 januárjától 2016 júniusáig tartott.

I/2. A második rész 533 endometriózisos beteg műtét utáni termékenységi teljesítményét értékelte. A vizsgálati minta 533 meddő nőből állt, akik legalább egy alkalommal részesültek korábban meddőségi kezelésen – akár mesterséges megtermékenyítésen asszisztált (AIH- Artificial insemination by husband) / IVF-ET en *in vitro* fertilization-embryo transfer- 2010 januárja és 2016 decembere között minden beteg kombinált hiszterolaparoszkópos sebészeti kezelésen esett át. Az endometriózis stádiumát az American Fertility Society (rAFS) pontozási rendszere szerint értékeltünk. 455 beteg volt alkalmas a vizsgálat végső befejezésére.

Közvetlenül a műtét után azoknak a betegeknek, akiknek nem voltak nyilvánvaló műtét utáni anatómiai rendellenességei, természetes teherbeesést javasoltunk, míg azoknak, akiknek bizonyítottan teljes a petevezeték obliterációja, vagy akik nem estek teherbe a műtét után 12 hónappal, IVF-et ajánlottunk fel.

A betegeket maximum 24 hónapig követtük, az időszak alatt személyes és elektronikus kommunikációs űrlapokon gyűjtöttük a releváns klinikai adatokat.

I/3. A harmadik rész 777 endometriózisos beteget értékeltünk a műtét előtti életminőségükről, a termékenységi teljesítményükről, valamint a korábban elvégzett szülészeti és nőgyógyászati műtétek és az endometriózis kapcsolatáról. Ezen túlmenően a betegek jólétét és az életminőség javulását verbális kérdésekkel értékeltünk a fájdalmas tünetek hiányára, a termékenységi teljesítményre és az általános hangulatra az utóellenőrzés során vagy elektronikus médián keresztül.

Prospektív része

I/3b. Egy prospektív vizsgálatot tartalmaz az életminőség, a termékenységi teljesítmény megállapítására, beleértve a genetikai hajlam hatását az endometriózis kialakulására. Ebben a 2017 januártól, 2018. decemberig tartott kohorsz vizsgálat, az Endometriosis Health Profile 36 (EHP-36) kérdőív, a vizuális analóg skála (VAS) és a Numeric Rating Scale (NRS-11) adatai használtak fel. A kérdőívek a sebészi beavatkozások előtt és után kerültek kitöltésre. A műtét utáni nyomon követés a műtét utáni első 6 hónapban, 12 hónapban és 24 hónapban történt postai kérdőíven, e-mailben és közvetlen telefonbeszélgetésben történt. A kérdőív előzetes tesztelése önkéntes kórházi személyzet segítségével végeztük, és a kérdőív kitöltésének átlagos időtartamát rögzítették.

Eredmények

1. Rész:

A betegek átlagéletkora $36,9 \pm 4,5$ év volt, 23-42 év között. A 28 beteg közül 20 (71,4%) egyszeri császármetszésen esett át, míg 8 beteg (28,6%) ≥ 2 császármetszést esett át; 17 betegnél (60,7%) diagnosztizáltak másodlagos meddőséget. Különböző helyek endometriózisát 16 betegnél (57,1%) jegyezték fel, és az endometriózis stádiumai az I. és III. szakasz között vannak az ASRM szerint. Az isthmocèle után 1-24 hónappal a tünetek szignifikáns ($p < 0,001$) csökkenése volt észlelhető, és a beteg általános egészségi állapota javult.

Tünetek és jellemzők (n = 28)	Szám	Százalék
Életkor 36±4,1 (tartomány: 29-42) év	-	-
Az isthmocele-hez kapcsolódó összes tünet	5	64.3%
Dysmenorrhoea	18	67.3%
Supra-pubicus fájdalom (LAP-alsó hasi fájdalom)	19	60.7%
A meddőség időtartama években (2 - 8 év között)	17	89.3%
PMBD (menstruáció utáni vérzési rendellenesség) A vérzés hossza	25	46.4%
CVD (krónikus hüvelyváladékozás)	13	60.7%
1 császármetszés története	17	39.3%
A > 2 császármetszés története	11	71.4%
Császármetszés zárás (egyrétegű)	20	57.1%
Az isthmocele mérete (<6-15x>6x15mm)	16	25.0%
Az isthmocele mérete (<15-20x>15x20mm)	7	17.9%
Az isthmocele mérete (>20x25mm)	5	17.9%
Endo-myometrium vastagság (<3mm)	16	57.1%
Endo-myometrium vastagság (>3mm)	12	42.9%

Az I. tanulmányban isthmocele miatt műtéten átesett betegek általános jellemzői

Intraoperatív jellemzők	n	Százalék
A műtét átlagos időtartama		
Átlagos vérveszteség		
Endometriózis	16	57.0%
Méh mióma	2	7.1%
Endometriózis polip	4	14.3%
Intraabdominalis összenövés	15	53.6%
Preoperatív klinikai eredmény	Frekvencia	Százalék
Elveszett a nyomon követéshez a műtét után 3 hónappal	7	25.0%
Terhesség	14/17	82.4%
Termékenységgel kapcsolatos jellemzők	Frekvencia	Százalék
Terhes – ART	7/14	50.0%
Terhes^ Spontán	7/14	50.0%
A műtétet követő 24 hónapon belüli terhességek teljes száma	14/17	82.4%
A nem terhes betegek teljes száma 24 hónap után, beleértve azokat is, akik meddőségi problémák nyomon követése miatt elvesztették	3/17	17.6%
Teljes meddőségben szenvedő betegek isthmocele műtét előtt	17/17	100.0%

Az I. tanulmányban isthmocele miatt műtéten átesett betegek posztoperatív eredményei

Tünetek	A tünetek enyhítése hónapokig					Teljes
	1. hónap	3. hónap	6. hónap	12. hónap	24. hónap	
Dysmenorrhoea	16 (88.9%)	17 (94.4%)	18 (100%)	-	-	18 (100%)
Menstruáció utáni vérzési rendellenesség (PMBD) A menstruáció időtartama 3,6 napra ±1,069 napra csökken	23 (92.0%)	24 (96.0%)	25 (100%)	-	-	25 (100%)
Supra-pubicus alhasi fájdalom (LAP)	16 (84.2%) *	18 (94.7%)	18 (94.7%)	19 (100%)	-	19 (100%)
Krónikus hüvelykisülés (CVD)	10 (76.9%) **	13 (100.0%)	-	-	-	13 (100.%)
Meddőség	-	-	5/17 (29.4%)	8/17 (47.1%)	1/17 (5.9%)	14/17 (82.4%)

Az I. tanulmány isthmocele miatt műtéten átesett betegek posztoperatív eredményei

2. Rész:

A tanulmány a különböző demográfiai és klinikai jellemzők és a terhesség történetének összefüggését vizsgálta 455 endometriózis nőből álló mintán, akiknél endometriózist diagnosztizáltak. Az elemzett jellemzők közé tartozott az életkor, a menstruációs ciklus hossza, a menstruáció időtartama és az endometriózis stádiuma. A minta két csoportra oszlott: akiknél volt már terhesség ($n = 370$) és akiknél nem ($n = 85$).

A résztvevők életkora 25 és 46 év között volt. A korcsoportok közötti megoszlás a következő volt: 25-30 év (20,0%), 31-35 év (39,3%), 36-40 év (35,0%) és 41-46 év (5,7%). A terhességen átesett nők aránya a 31-35 éves korcsoportban volt a legmagasabb (86,0%) és a 25-30 éves korcsoportban a legalacsonyabb (81,3%). A Khi-négyzet teszt azonban nem mutatott ki statisztikailag szignifikáns összefüggést az életkor és a terhesség előfordulása között ($\chi^2 (3) = 0,5799$, $p = 0,99$).

A menstruációs ciklus hossza ≤ 24 nap (20,4%), 25-35 nap (74,3%) és ≥ 36 nap (5,3%) kategóriába sorolható.

A terhes nők legnagyobb aránya a 36 nap feletti kategóriában volt (91,7%), de a Khi-négyzet teszt nem mutatott ki szignifikáns összefüggést a menstruációs ciklus hossza és a terhesség története között ($\chi^2 (2) = 1,5188$, $p = 0,409$).

A menstruáció hossza:

A menstruáció időtartamát < 4 nap (27,5%), 5-6 nap (48,1%) és ≥ 7 nap (24,4%) kategóriába sorolták. A terhes nők legnagyobb aránya a 4 nap alatti kategóriában volt (85,6%). A Khi-négyzet teszt azonban nem mutatott ki szignifikáns összefüggést a menstruáció időtartama és a terhesség története között ($\chi^2 (2) = 0,7655$, $p = 0,318$).

Az endometriózis stádiuma:

1. (13,4%), 2. (29,0%), 3. (35,6%) és 4. (22,0%).

A terhes nők legmagasabb aránya a 3. stádiumban volt (86,4%). A Khi-négyzet teszt azonban nem mutatott ki szignifikáns összefüggést az endometriózis stádiuma és a terhesség történetében ($\chi^2 (3) = 0,7474$, $p = 0,138$).

Az elemzés nem mutatott ki statisztikailag szignifikáns összefüggést a terhesség története és a vizsgált demográfiai és klinikai jellemzők között, beleértve az életkort, a menstruációs ciklus hosszát, a menstruáció időtartamát és az endometriózis stádiumát.

A tanulmány az endometriózis stádiuma és a terhesség kimenetelének összefüggését is vizsgálta. A résztvevőket az endometriózis stádiuma alapján négy csoportba sorolták: 1.

stádium (n=61), 2. stádium (n=132), 3. stádium (n=162) és 4. stádium (n=100). Mindegyikben vizsgálták a terhesség bekövetkeztének és hiányának gyakoriságát.

- 1. stádiumú endometriózis: 61 nő 80%-a esett teherbe, míg 20%-a nem.
- 2. stádiumú endometriózis: a 132 nőből 76% esett teherbe, 24% pedig nem.

- 3. stádiumú endometriózis: a 162 nő között magasabb terhességi arányt figyeltek meg: 86%-uk lett terhes, 14%-uk pedig nem.
- 4. stádiumú endometriózis: A 100 nőtől álló csoportban 81%-uk lett terhes, 19%-a nem.

Az elemzés azt mutatja, hogy az endometriózis különböző stádiumaiban a terhességek aránya eltérő, a legmagasabb arányt a 3. stádiumban (86%), a legalacsonyabbat a 2. stádiumban (76%) figyelték meg. A Khi-négyzet teszt azonban azt mutatta, hogy a stádiumok közötti különbségek statisztikailag nem szignifikánsak ($\chi^2 = 5,5081$, $p = 0,1382$). Ezek arra utalnak, hogy bár az endometriózis különböző stádiumaiban eltérések vannak a terhességek arányában, a mintában megfigyelt különbségek nem eléggé megalapozottak határozott összefüggés megállapítására. A tünetek együttélése a következő változók esetében tűnt szignifikánsnak: dysmenorrhea és obstipáció, dysmenorrhea és tompa fájdalom, zúzó fájdalom és tompa fájdalom, valamint éles és tompa fájdalom.

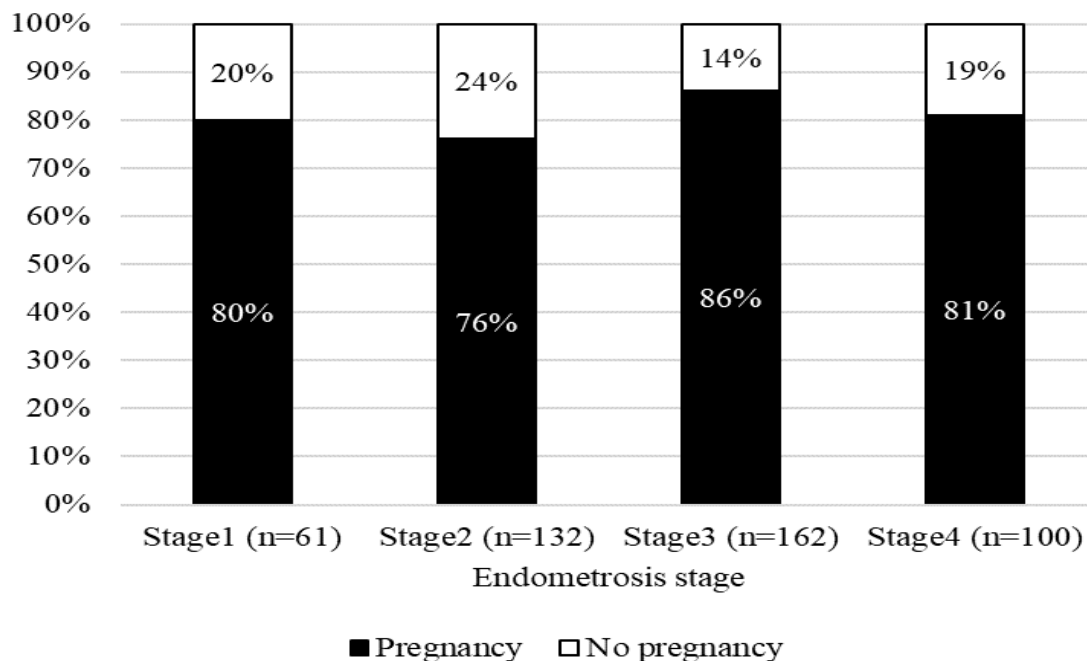
Jellemzők	Kategória	Összesen (n = 455)		Nem esett terhesség száma (n = 85)		Terhesség (n = 370)		Chi2 teszt p
		n	(ezredes %)	n	Százalék	n	Százalék	
Kor (év)	25-30	91	20.0%	17	18.7%	74	81.3%	0.099
	31-35	179	39.3%	25	14.0%	154	86.0%	
	36-40	159	35.0%	35	22.0%	124	78.0%	
	41-46	26	5.7%	8	30.8%	18	69.2%	
A menstruációs ciklus hossza (nap)	≤24	93	20.4%	18	19.4%	75	80.6%	0.409
	25-35	338	74.3%	65	19.2%	273	80.8%	
	≥36	24	5.3%	2	8.3%	22	91.7%	
A menstruáció hossza (nap)	<4	125	27.5%	18	14.4%	107	85.6%	0.318
	5-6	219	48.1%	46	21.0%	173	79.0%	
	≥7	111	24.4%	21	18.9%	90	81.1%	
Az endometriózis szakaszai	1	61	13.4%	12	19.7%	49	80.3%	0.138
	2	132	29.0%	32	24.2%	100	75.8%	
	3	162	35.6%	22	13.6%	140	86.4%	
	4	100	22.0%	19	19.0%	81	81.0%	

Az endometriózis általános jellemzői meddőségben szenvedő betegeknél a II. vizsgálatban

Preoperatív ART	Postoperatív ART kezelés	Nincs terhesség		Terhesség		Teljes n
		n/százalék	n/százalék	n/százalék	n/százalék	
Nem	Nem	15(16.3%)	77(83.7%)			92
	Igen	6(13.6%)	38(86.4%)			44
	Teljes	21(15.4%)	115(84.6%)			136
Igen	Nem	14(25.9%)	40(74.1%)			54
	Igen	7(8.8%)	73(91.2%)			80
	Teljes	21(15.7%)	113 (84.3%)			134
Teljes		42(15.6%)	228(84.4%)			270
Műtét utáni termékenységi teljesítmény a meddőségben szenvedő 36-46 éves nők körében – összefüggő endometriózis a II. vizsgálatban						
Preoperatív ART kezelés	Postoperatív ART kezelés	Nincs terhesség		Terhesség		Teljes n
		n/százalék	n/százalék	n/százalék	n/százalék	
Nem	Nem	11(42.3%)	15(57.7%)			26
	Igen	3(16.7%)	15(83.3%)			18
	Teljes	14(31.8%)	30(68.2%)			44

Igen	Nem	14(26.4%)	39(73.6%)	53
	Igen	15(17.0%)	73(83.0%)	88
	Teljes	29(20.6%)	112(79.4%)	141
Teljes		43 (23.2%)	142 (76.8%)	185

Postoperatív fertilitási eredmények endometriózissal összefüggő meddőségben szenvedő betegeknél a II. vizsgálatban



A laparoszkópos műtét hatása a termékenységi teljesítményre az endometriózis stádiuma szerint a II. tanulmányban

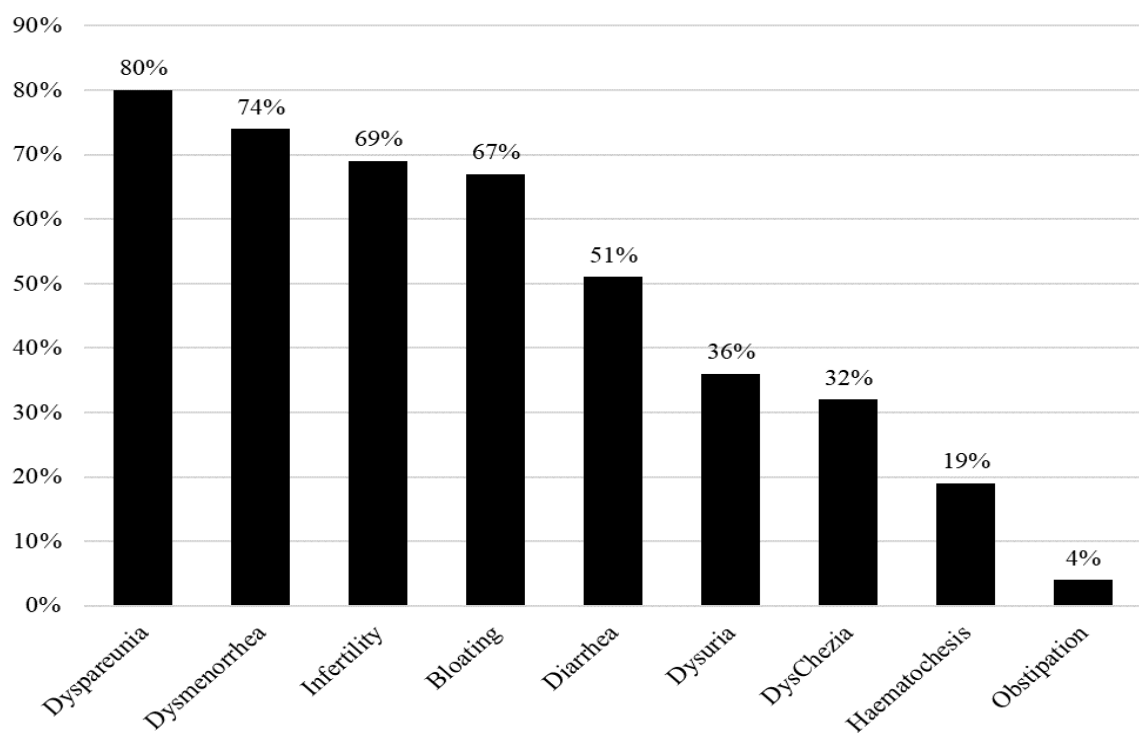
3. Rész:

A vizsgálat első ágában a betegek átlagéletkora $34,3 \pm 5,1$ év (18-53 év) volt. A menstruáció kezdetének (menarche) $13,1 \pm 1,4$ év, a havi vérzés átlagos időtartama $5,9 \pm 2,1$ nap, az endometriózissal összefüggő tünetek megjelenésének átlagos életkora $29,1 \pm 4,3$ év, és a tünetek megjelenésétől az endometriózis diagnózisáig eltelt idő $5,1 \pm 2,9$ év volt. Az endometriózis különböző stádiumainak megoszlása a következő volt: I. stádiumban a betegek 15%-a (113/777), II. stádiumban 31% (243/777), III. stádiumban 34% (264/777) és stádiumban. IV a betegek 20%-a (157/777). A leggyakrabban előforduló panaszok a dyspareunia 80% (621/777) és a dysmenorrhea 74% (574/777) voltak. Az 534 beteg közül (69%), akik kezdetben meddőségre panaszkodtak, 49 nem akart teherbe esni.

Jellemzők		Szám (n)	Százalék	kumulatív
A betegek életkora (év)	18-25	27	3.47%	3.5%
	26-31	155	19.9%	29.5%
	32-37	349	44.9%	74.4%
	38-43	172	22.1%	96.5%
	44-53	27	3.4%	100%
Menarche kor (év)	8-11	76	9.8%	9.8%
	12-15	664	85.5%	95.3%
	16-20	37	4.7%	100%

A menstruáció időtartama (nap)	2-7	629	81.0%	81%
	8-15	148	19.0%	100%
Életkor a tünetek megjelenésekor (év)	15-20	16	2.1%	2.1%
	21-25	136	17.0%	19.1%
	26-30	345	44.4%	63.5%
	31-35	228	29.3%	92.5%
	36-40	47	6.1%	98.5%
	41-43	7	0.9%	100%
A tünetek időtartama a diagnózis előtt (év)	0-5	450	57.9%	57.9%
	6-11	286	36.8%	94.7%
	12-18	41	5.3%	100%
Az endometriosis (rASRM) osztályozás szakaszai	Stadium 1	113	14.5%	14.5%
	Stadium 2	243	31.3%	45.8%
	Stadium 3	264	34.0%	79.8%
	Stadium 4	157	20.2%	100.0%
Teljes		777	100.0%	100.0%

Az endometriózisban szenvedő betegek általános jellemzői a III/a tanulmányban



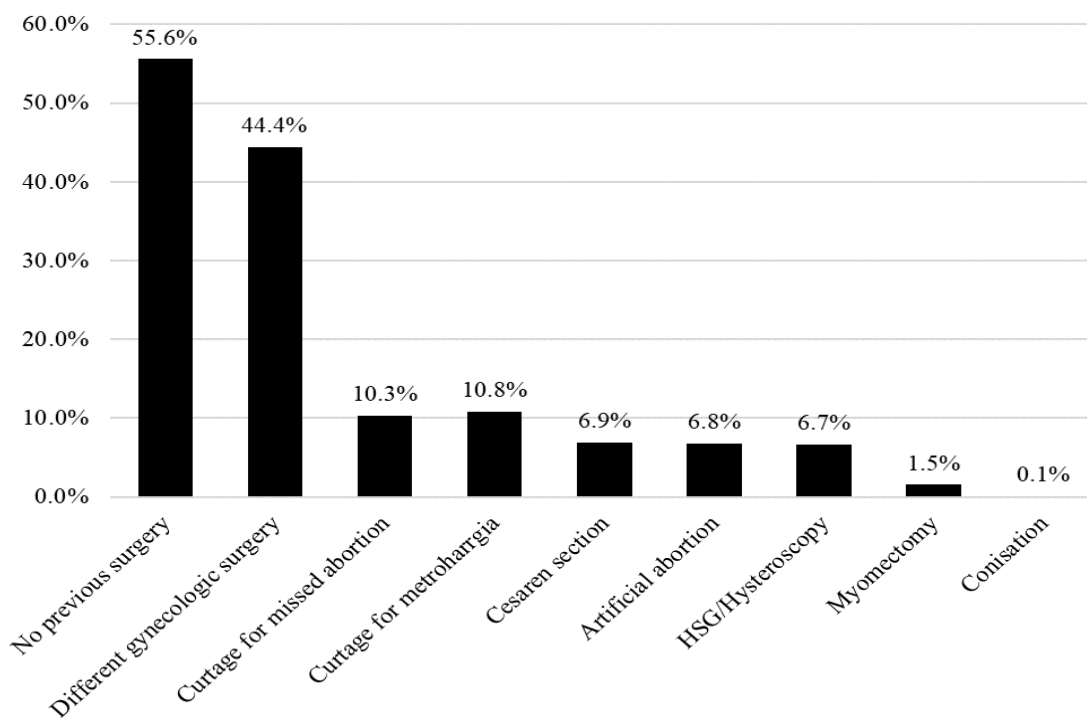
Az endometriózissal összefüggő tünetek megoszlása a III/a tanulmányban

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Dysmenorrhoea										
2	Dyschezia	0.223*									
3	Dyspareunia	0.287*	0.275*								
4	Dysuria	0.156*	0.470*	0.202*							

5	Véres székletürítés	0.146*	0.581*	0.208*	0.491*						
6	Puffadás (abd. duzzanat)	0.431*	0.366*	0.300*	0.248*	0.268*					
7	Obstipáció (bélelzáródás)	0.070	0.215*	0.107*	0.205*	0.361*	0.095*				
8	Hasmenés	0.318*	0.469*	0.250*	0.318*	0.383*	0.570*	0.146*			
9	Zúzó fájdalom	0.572*	0.271*	0.243*	0.204*	0.223*	0.467*	0.100*	0.423*		
10	Tompa fájdalom	0.040	0.226*	0.119*	0.260*	0.246*	0.124*	0.064*	0.194*	-0.039	
11	Éles fájdalom	0.279*	0.233*	0.455*	0.185*	0.185*	0.292*	0.052	0.324*	0.242*	-0.005

A fájdalom típusa és a tünetek közötti kapcsolat endometriózisban szenvedő betegeknél a III/a tanulmányban

[*P<0,001. A dysmenorrhea esetében a fájdalom legvalószínűbb fajtája a tompa fájdalom volt. A dyschezia esetében nem volt jellemző fájdalom, mivel mindhárom típus előfordult. A dyspareunia esetében a legvalószínűbb fájdalomtípus az éles fájdalom volt. A dysuria esetében nem volt jellemző fájdalom, mivel mindhárom előfordult]



Endometriózis egyéb korábbi nőgyógyászati műtétek incidenciája az endometriózis tüneteinek megjelenése előtt a IIIa tanulmányban részt vevő nőknél

A sikeres élveszületések aránya 94,2% (327/347), a terhességi veszteség 5,8% volt. Összességében a nők életminősége fokozatosan javult. A QoL teljes javulása szempontjából szignifikánsan 57-59%-ot regisztráltunk az első utánkövetéskor 74-85% az utolsón (az első év után), és minden nő szignifikáns javulásról számolt be (p=0,0005). A jobb petefészek endometriózisban szenvedő

résztevők minden típusú fájdalmat tapasztaltak. A bal petefészek endometriózisa főként dysmenorrhoeával, puffadással és dysuriával társult. A felületes peritoneális érintettségre vonatkozóan nem volt kifejezett fájdalomtípus. A többszörös egyoldali vagy kétoldali petefészek a fájdalom minden formáját

A hólyag peritoneumának érintettségével járó mély peritoneális endometriózis esetén szintén minden típusú fájdalom előfordul. A mély rektovaginális septum endometriózisban és a bél peritoneális érintettségben szenvedő résztevők nagy fizikai fájdalomról számoltak be, minden típusú is van. A dyschezia, a dyspareunia, a puffadás, a székrekedés, a hasmenés, a dysuria és a véres székletürítés olyan betegeknek jelentkezik, akiknek mély rektovaginális szeptum (RVS-BR) van, a bél érintettsége nélkül.

Locálizáció	Dysmenor-rhea	Dys-Chezia	Dys-pareunia	Puffadás (hasi duzzanat)	Obstipáció	Hasmenés	Dy-suria	Véres székletürítés
Jobb petefészek	X	X		X	X	X	X	X
Bal petefészek	X			X		X		
Felületes-peritoneális érintettség								
A petefészek mély érintettsége többszörös	X	X	X	X	X	X	X	X
Mély peritoneális endometriózis hólyag	X	X	X	X	X	X	X	X
Mély rektovaginális septum endometriózis bél	X	X	X	X	X	X	X	X
Mély rectovaginális septum; RVS-BR bélbetegség nélkül		X	X	X	X	X	X	X

A fájdalom típusa és az endometriózis lokalizációja közötti összefüggés a III/a tanulmányban

Az eredmények igazolják az endometriózis különböző lokalizációihoz kapcsolódó változatos és gyakran súlyos tünetek jelenlétét és aláhúzza az endometriózis diagnosztizálásának és kezelésének bonyolultságát. Hangsúlyozza továbbá a terápia átfogó és egyénre szabott megválasztását minden esetben figyelembe véve a sajátos lokalizációt és a tünetek típusát.

Idő (hónap)	enyhe	Signifikans	teljes	összes
1. 3 hónap				
Nem	7	52	53	112
	46.70%	74.30%	88.30%	77.20%
Igen	8	18	7	33

	53.30%	25.70%	11.70%	22.80%
Összesen	15	70	60	145
	100.00 %	100.00%	100.00 %	100.00%
1. 6 hónap				
Nem	4	52	55	111
	40.00%	75.40%	84.60%	77.10%
Igen	6	17	10	33
	60.00%	24.60%	15.40%	22.90%
Összesen	10	69	65	144
	100.00 %	100.00%	100.00 %	100.00%
1. 12 hónap				
Nem	5	44	51	100
	31.30%	77.20%	86.40%	75.80%
Igen	11	13	8	32
	68.80%	22.80%	13.60%	24.20%
Összesen	16	57	59	132
	100.00 %	100.00%	100.00 %	100.00%

A posztoperatív tünetek javulásának összehasonlítása endometriózisban szenvedő betegeknél a követés különböző szakaszaiban a IIIa tanulmányban

A műtét utáni tünetek javulásának összehasonlítása a követés különböző szakaszaiban endometriózisban szenvedő betegeknél a III/a vizsgálatban.

Az első 3 hónapos követés során a Khi-négyzet teszt statisztikailag szignifikáns összefüggést mutatott ki a tünetek javulása és a követési időszak között $\chi^2 (2) = 12,524$, $p = 0,002$. A 6 hónapos követés után a Khi-négyzet teszt ismét statisztikailag szignifikáns összefüggést mutatott, $\chi^2 (2) = 9,988$, $p = 0,007$. A 12 hónapos követés során a Khi-négyzet teszt eredménye $\chi^2 (2) = 20,988$, p-értéke kisebb, mint 0,001.

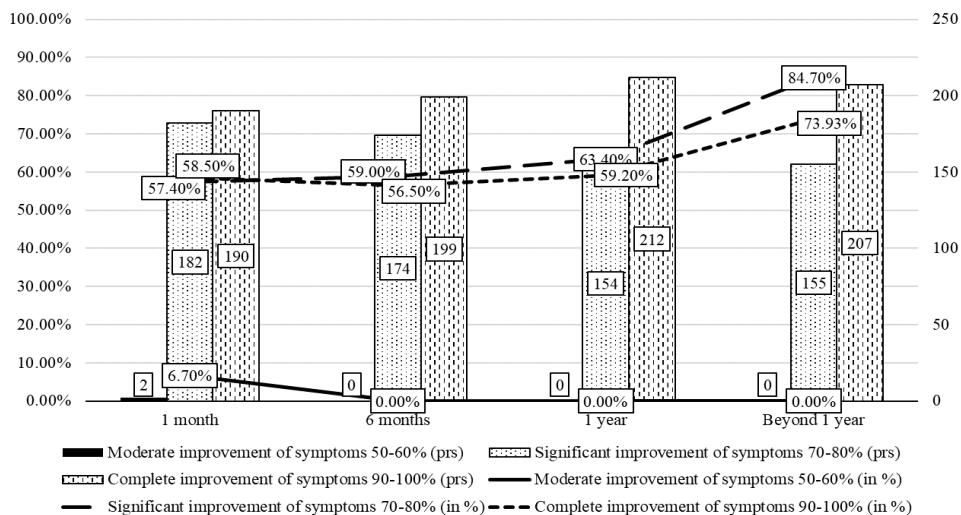
Mindhárom követési periódusban (3, 6 és 12 hónap) a Khi-négyzet tesztek következetesen statisztikailag szignifikáns különbségeket jeleznek. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a tünetek javulási szintje jelentősen változik a betegek között az idő múlásával, ami aláhúzza az egyénre szabott posztoperatív ellátás és monitorozás fontosságát.

95%-os konfidenciaintervallum

Ideje	Javulás	Chi-square	df	Sig	Odds ratio	Lower	Upper
1 hónap	Kis javulás kevesebb, mint 50%	1.253	1	0.263	0.000	0.000	0.000
	A tünetek mérsékelt javulása 50-60%	30.418	1	<0.001	0.052	0.012	0.220
	A tünetek jelentős javulása 70-80%	0.823	1	0.364	1.152	0.012	0.220
	A tünetek teljes javulása 90-100%	2.125	1	0.145	1.254	0.925	1.702
6 hónap	A tünetek mérsékelt javulása 50-60%	29.912	1	<0.001	0.000	0.000	0.000
	A tünetek jelentős javulása 70-80%	2.3519	1	0.126	1.272	0.935	1.731
	A tünetek 90-100%-os teljes javulása	0.224	1	0.636	1.076	0.758	1.445
1 év	A tünetek mérsékelt javulása 50-60%	32.478	1	<0.001	0.000	0.000	0.000
	A tünetek jelentős javulása 70-80%	3519	1	0.061	1.371	0.986	1.908
	A tünetek 90-100%-os teljes javulása	0.077	1	0.782	1.047	0.758	1.445

1 éven túl	A tünetek mérsékelt javulása 50-60%	13.988	1	<0.001	0.000	0.000	0.000
	A tünetek jelentős javulása 70-80% A tünetek 90-100%-os teljes javulása	86.37	1	<0.001	6.850	4411	10.637
		65.441	1	<0.001	3.837	2.749	5.356

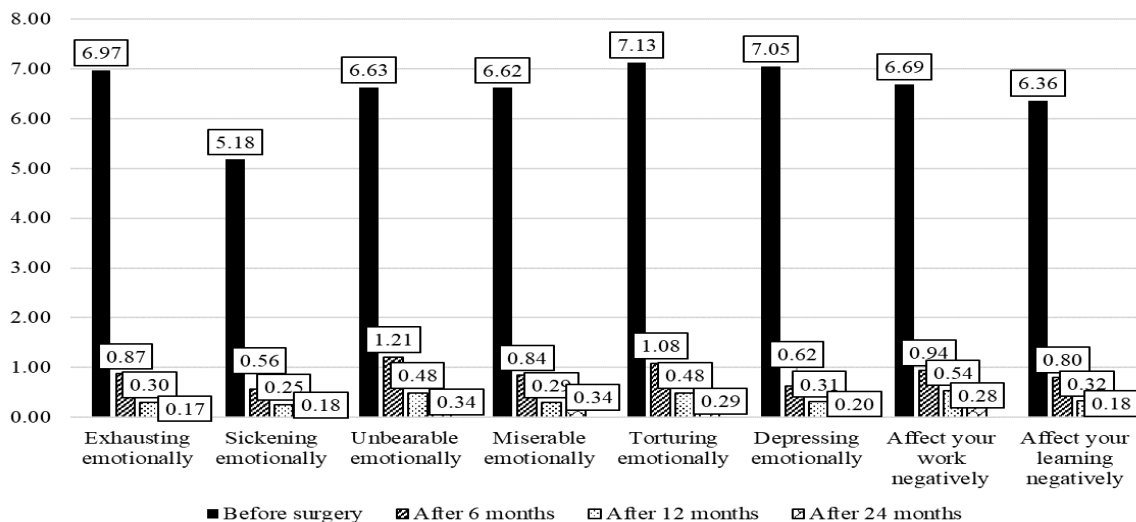
Endometriózisos betegek műtét utáni jólléte és életminősége a III/a tanulmányban



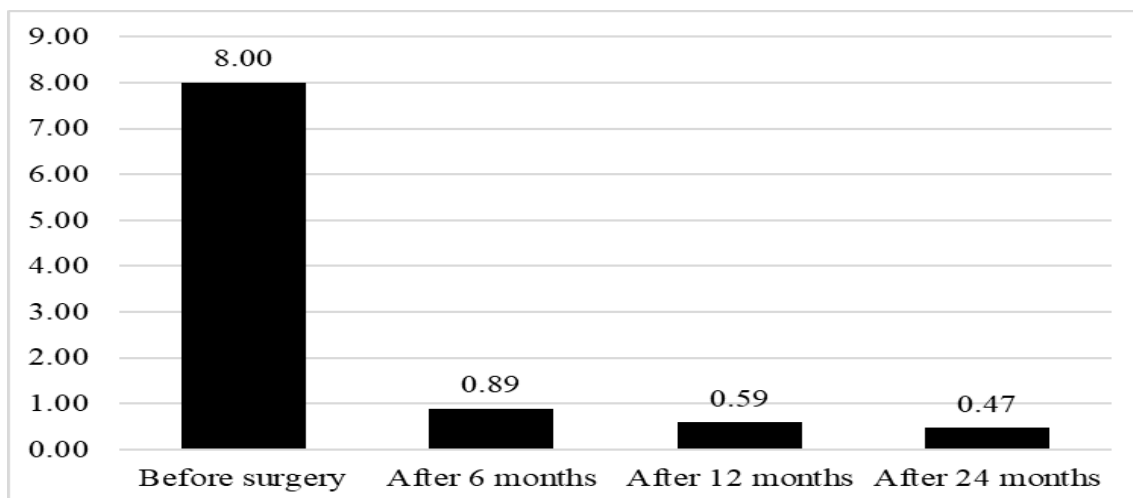
A jólét és a meddőség közötti kapcsolat műtét után a tanulmányban III/a

(Szigifikáns korreláció volt a javulás üteme és a terhesség között egy hónappal (Cramer'sV = 0,218; $c^2(3) = 31,847$; $p < 0,001$) és hat hónappal a műtét után (Cramer'sV = 0,213; $c^2(2) = 30,302$; $p < 0,001$), egy évvel a beavatkozás után (Cramer'sV = 0,232; $c^2(2) = 33,510$; $p < 0,001$), az egy évnél későbbi ellenőrzésnél (Cramer'sV = 0,303; $c^2(2) = 43,513$, $p < 0,001$). A vizsgálat második ágában a bevont betegek 81,6%-a magasabb iskolai végzettségről és magasabb jövedelmi kategóriáról számolt be. A diagnózis felállításának átlagéletkora $34,2 \pm 5,97$ év (22-48 év) volt. A meddőség átlagos időtartama $3,8 \pm 2,1$ év volt. A tünetek megjelenése és a diagnózis között eltelt átlagos időtartam $9,7 \pm 0,35$ év volt. A leggyakrabban jelentett panaszok vagy tünetek a meddőség 70,1%-ban, a dysmenorrhoea 82,8%-ban, a dyspareunia 60,9%-ban, a puffadás 93,1%-ban és a vizelési kellemetlenség 49,4%-ban. A műtét során a bal petefészkek, mint egyetlen érintett szerv gyakran volt megfigyelhető (42,5%), míg a rectovaginális septum érintettsége 55,2%-ban és a felületes peritoneális implantálódás 66,7%-ában fordult elő. Az endometriózis harmadik stádiumát figyelték meg leggyakrabban (48,3%). Az NRS-11 skála adatelemzése 85/87 betegnél (94,8%) mutatott ki átlagos preoperatív fájdalompontszámot 6-10 között (közepestől súlyosig terjedő fájdalom). A posztoperatív fájdalomérzékelés átlagosan 0-2 pontra javult (nincs, vagy enyhe időszakos kellemetlenség) 71/87 betegnél (81,6%). A műtét előtt az átlagos VAS-pontszám 8-10 (közepes vagy súlyos fájdalom) volt 87 betegből 82 (94,3%). A posztoperatív VAS pontszám 0,47-0,89-re csökkent

(minimális vagy fájdalommentes) 81/87 betegnél (93,1%). A befejezési arány 100% volt, kivéve három terhességi esetet. A műtét után minden beteg jelentős változásokról és javulásról számolt be az életminőség-indexekben. Az összes Mauchly-féle varianciahomogenitási teszt heteroszkedaszticitást mutatott.



Az egyének pszichológiai-érzelmi értékelése műtét előtt és után különböző követési intervallumok szerint (április-június 2. és 24. hónap) a III/b. tanulmányban



Multivariate Tests	Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Pillai's Trace	0.933	391.797b	3	84	<0.001
Wilks' Lambda	0.067	391.797b	3	84	<0.001
Hotelling's Trace	13.993	391.797b	3	84	<0.001
Roy's Largest Root	13.993	391.797b	3	84	<0.001

Az NRS-11 és VAS pontszámok összehasonlítása műtét előtt és után a követés időzítése szerint (6, 12 és 24 hónap) a III/b tanulmányban

EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

Tanulmányunk két fő részből állt. Az első részben három retrospektív vizsgálat a beteg információinak a kórházi adatbázisból való gyűjtését jelentette. A vizsgálatban 28, császármetszés utáni isthmocele nő vett részt, akiknél kombinált hiszteroszkópos és laparoszkópos korrekciót végeztek. A műtét utáni termékenység 82,4% volt (n=14/17). Endometriózist 16 betegnél (57,1%) találtunk, olyan betegeknél, akiknek korábban nem volt endometriózisa a császármetszés előtt. A műtét után a betegek elégedettsége 92,9% (26/28) volt a javult életminőséggel. A II. vizsgálatban 455, endometriózissal összefüggő meddőségben szenvedő beteg adatait gyűjtöttük össze 2010 és 2018 között kombinált radikális laparoszkópiás műtéttel és ART-vel. A sikeres várandóság aránya 81,3% (370/455), 94,2% (327/347) élveszületéssel és 5,8% (20/347) terhességi veszteséggel. Spontán terhesség a betegek 39,5%-ánál (146/370), a nők 3,8%-ánál (14/370) az AIH után, és 56,8%-ánál (210/370) IVF-ET után következett. A 35 év feletti betegeknél magasabb volt a sikeres várandóság esélye a műtét után (84% vs. 77% [p=0,039]). Összehasonlításképpen ez a hatás 91,3% vs. 74,1% (p=0,007; OR=3,7; 95% CI=1,4–9,8) a ≤35, illetve >35 éves korcsoportban. Nem volt szignifikáns különbség a reprodukciós teljesítményben az endometriózis különböző stádiumaiban.

A III. vizsgálat 777 olyan endometriózisban szenvedő beteg adatain alapult, akik kombinált hiszteroszkópiás-laparoszkópiás műtéten estek át, amit alkalmi ART kezeléssel kombináltunk. A posztoperatív életminőség szignifikánsan javult; 46-49%-uk szignifikáns javulást mutatott, és 35-54%-uk érte el a tünetek teljes megszűnését (p<0,0005). Ezek az eredmények a leggyakoribb panaszok esetében figyelhetők meg: dyspareunia (80%), dysmenorrhea (74%) és meddőség (69%). A negyedik vizsgálat 87 endometriózisban szenvedő nő prospektív vizsgálata volt, akiknek a műtét előtt és után egy módosított EHP–36 kérdőívet kellett kitölteniük, hogy felmérjük az endometriózisra vonatkozó az életminőség, az általános jólétben és a termékenység vonatkozásában. A nők, állapotuk és a rendellenség, pl. meddőség alapján kombinált hiszteroszkópiás-laparoszkópos műtéten estek át, ami minden esetben műtéti vagy diagnosztikai hiszteroszkópiát is magába foglalt. Ebben a csoportban szignifikáns javulás volt tapasztalható az életminőségben (p<0,001). A műtét előtti fájdalom VAS-pontszáma a mérsékelt, vagy erős fájdalmat jelző $8 \pm 2,11$ -ről és értékről (86,0%) műtét után az elhanyagolható, vagy nem fájdalom szintjét jelentő $0,47 \pm 1,24$ -re csökkent (93,1%), ami jelentős javulás (p <0,001). A meddő nők 58,45%-a (32/61) esett teherbe. Az elemzés azt mutatta, hogy a nyomon követett esetek 77,4%-a (24/31) élveszületés volt. A posztoperatív általános jólétet a résztvevők 94,2%-a (82/87) értékelte „nagyon jónak” vagy „jónak”. A szexuális életben szignifikáns javulás volt megfigyelhető, a nők 86,2%-a (75/87) értékelte azt „jónak” vagy „nagyon jónak” (p<0,001).

VÁLASZOK HIPOTÉZISEINKRE

1. Eredményeink összefüggést mutatnak az anamnézisben szereplő császármetszés és az endometriózis kialakulásának megnövekedett gyakorisága között, alátámasztva első hipotézisünket.
2. A kapott adatok azt mutatják, hogy a kombinált hiszteroszkópos és laparoszkópos endometriózis műtét szignifikánsan javította az endometriózisban szenvedő betegek termékenységi kimenetelét, alátámasztva második hipotézisünket.
3. Eredményeink azt mutatták, hogy a kombinált hiszterolaparoszkópia szignifikánsan javította az endometriózisos betegek életminőségét, továbbá bebizonyították, hogy a validált EHP-36 műszer, valamint a VAS és az NRS-11 hasznos eszközök az endometriózisos betegek életminőségének értékelésében, alátámasztva harmadik hipotézisünket.

KÖVETKEZTETÉS

Vizsgálataink alapján csak nagy kiterjedésű és átfogó vizsgálatok erősíthetik meg azt az állítást, hogy a szöveti disszemináció – egyes sebészeti beavatkozások által okozott direkt, vagy szóródásos folyamat révén – endometriózis kialakulását idézheti elő. A túlzott vagy nem megfelelően elvégzett szülészeti és nőgyógyászati sebészeti beavatkozások (azaz abortusz, HSG stb.) szintén szöveti disszeminációt okozhatnak. Tanulmányunk hozzájárult a szakirodalomhoz azzal, hogy új perspektívákat és megoldásokat kínál a szülészeti és nőgyógyászati esetek kezeléséhez, beleértve az endometriózis implantációs elméletének lehetséges etológiai vonatkozásait is. A vizsgálatok azt is megállapították, hogy a kombinált hiszterolaparoszkópiás kezelés hatékony és megbízható eljárás; javította a nők jólétét és életminőségét, és jelentősen jobbította a reprodukív teljesítményt. A tanulmány azt is bizonyítja, hogy összefüggés van az endometriózis helye és a fájdalommal kapcsolatos és egyéb tünetek között.

A módosított EHP-36 kérdőív alkalmazása elősegítheti a szolgáltatók számára a járóbeteg-szakrendelésen jelentkező nők számára, akiknél a tünetek háttérében korai endometriózis gyanúja áll fenn, csökkentve ezzel a késleltetett diagnózis gyakoriságát. Összefoglalva, tanulmányunk rávilágított arra, hogy a radikális kombinált hiszteroszkópia–laparoszkópia vagy laparoszkópos műtét jelentősen javította a termékenységi teljesítményt, és ezen felül javította a betegek életminőségét és általános jólétét. Tanulmányunk azt is kimutatta, hogy az eljárás biztonságos volt egy szakértő endoszkópos sebész kezében. A posztoperatív eredmények rávilágítottak az endometriózis következtében az egyének vagy általában a társadalom társadalmi-gazdasági terheinek enyhítésében elért jelentős javulásra.

A DOLGOZATHOZ KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK:

1. **Ekine AA**, Fülöp I, & Rucz Á, & Tekse I, & Boldizsár N. Endoscopic surgical treatment of isthmocele and its probable link with endometriosis. A 3-years retrospective review of combined laparoscopic and hysteroscopic surgery. *Indian J Obstet Gynecol Res.* 2018; 5:458–464. 10.18231/2394-2754.2018.0105.(IF:1.34)
2. **Ekine AA**, Fülöp I, Tekse I, Rucz Á, Jeges S, Koppán Á, Koppán M. The Surgical Benefit of Hysterolaparoscopy in Endometriosis-Related Infertility: A Single Center Retrospective Study with a Minimum 2-Year Follow-Up. *J Clin Med.* 2020. február 13.; 9(2):507. doi: 10.3390/jcm9020507. PMID: 32069800; PMCID: PMC7073634. (IF: 3.9)
3. **Ekine AA**, Fülöp I, Tekse I, Kovács Z, Siklós P, Koppán Á, Koppán M. Effectiveness of Combined Hysterolaparoscopy on the Quality of Patients with Endometriosis: A Retrospective Review in Hungary. *J Women's Health Dev.* 2020; 3:032–055. (IF: 1.1)
4. **Ekine AA**, Fülöp I, Racz A, Koppán A, Siklós P, Koppán M. The benefits of Radical Laparoscopic Surgery and a Modified Endometriosis Health Profile–36 (EHP–36) on Quality of life. *Journal of Women's Health and Development* 3 (2020):379-397. (IF: 1.1)

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm a Róbert Károly Magánkórház igazgatóinak és vezetőinek, hogy lehetőséget biztosítottak számomra tették, hogy a kórházi anyagokat kutatásaimhoz felhasználhassam. Szívből köszönöm témavezetőimnek Prof. Koppán Miklósnak és Dr. Koppán Ágnesnek az ebben az időszakban nyújtott szakmai és erkölcsi támogatásukat. Köszönöm továbbá munkatársaimnak, Dr. Fülöp Istvánnak, Dr. Siklós Pálnak és Dr. Rucz Árpádnak szakmai és személyes támogatásukat. Ezúton is szeretném kifejezni köszönetemet a kórház többi dolgozójának, a Szülészeti és Nőgyógyászati Osztálynak, az adminisztratív személyzetnek, az asszisztált reprodukzív osztályok ápolóinak és a Róbert Magánkórház tulajdonosok, akik szintén támogattak, és bátorítottak. Az oktatók és más doktorandusztársak csodálatos hallgatóságnak bizonyultak, és az a lehetőség, hogy megosszuk egymással gondjainkat és sikereinket, minden biztonnal hozzájárultak ahhoz, hogy a hosszú éveket kevésbé érezzük magányosnak. Köszönetet mondok egy jó barátomnak Dr. Jeges Sárának, aki a dokumentum statisztikai munkáinak nagy részét elvégezte. Külön köszönetet mondok azoknak a nőknek, akik részt vettek a vizsgálatokban, és időt áldoztak arra, hogy beszéljenek életük tapasztalatairól az endometriózissal és a műtét utáni következményekkel kapcsolatban. Talán ennél is többet adtak magukból, miközben meghitt, szomorú, frusztráló és nyomasztó időkről beszélgettek velem. Csodálatos volt hallani néhány nagyon különleges örömteli pillanatukat is. Nagyon hálás vagyok részvételükért és érdeklődésükért. Végezetül szeretném megköszönni családomnak és barátaimnak, hogy a legkülönfélébb módon támogatták erőfeszítéseimet, és szüntelenül támogattak és bátorítottak a munkám során.