

Safety and efficacy of tubal flushing with ethiodized oil

Citation for published version (APA):

Roest, I. (2023). *Safety and efficacy of tubal flushing with ethiodized oil*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20230405ir>

Document status and date:

Published: 01/01/2023

DOI:

[10.26481/dis.20230405ir](https://doi.org/10.26481/dis.20230405ir)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

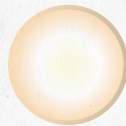
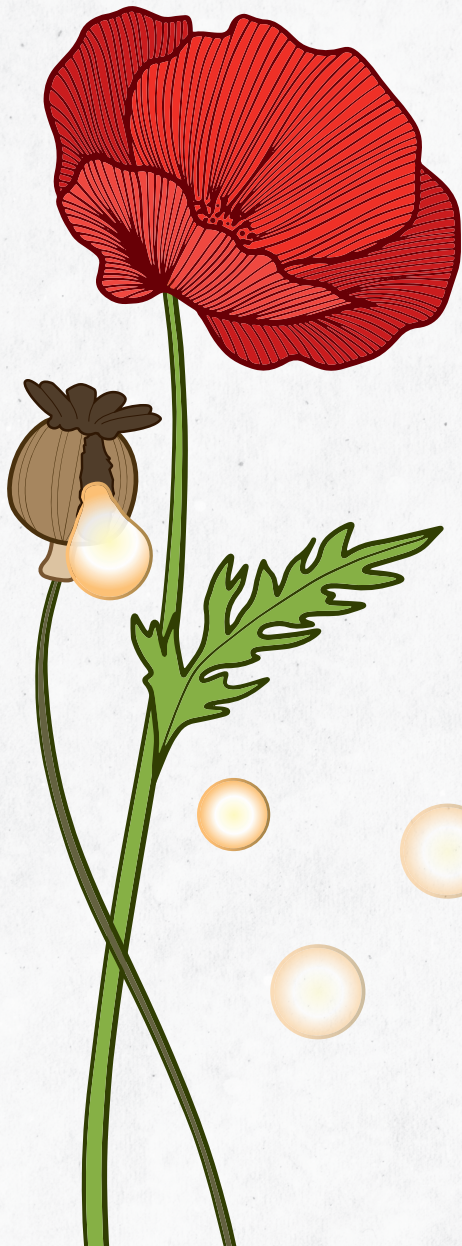
www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



CHAPTER 10

ENGLISH SUMMARY



SUMMARY

Chapter 1 provides a general introduction to this thesis as well as its outline and objectives. The following research questions were formulated:

1. What are the possible adverse events, and their clinical consequences, during or after a hysterosalpingography (HSG) with the use of ethiodized oil (oil-based contrast) in subfertile women and their offspring?
2. What is currently the risk of adverse events in subfertile women and their offspring after an HSG using ethiodized oil compared to water-based contrast?
3. Which mechanisms form the potential root cause of the fertility-enhancing effect of tubal flushing, and how can we further investigate these mechanisms?
4. Can ethiodized oil also be used during other methods of tubal flushing than HSG?

In line with the thesis itself, its summary is also divided into two parts. The first part focuses on the safety of ethiodized oil during tubal patency testing and discusses research questions 1 and 2. The second part discusses the fertility-enhancing effect of ethiodized oil and its implementation in different methods of tubal flushing with the aim of answering research questions 3 and 4.

Part I – What is the safety of ethiodized oil during tubal patency testing?

In **chapter 2** a systematic review with meta-analysis answers the fundamental question: “what have been the risks of performing an HSG with ethiodized oil in subfertile women over the years?”. This systematic review and meta-analysis includes all published studies, including case reports, without publication date or language restrictions. In total 108 studies were included, published between 1928 and 2020, which covered a total of 23,536 HSGs with the use of ethiodized oil. The most frequently reported complication of HSGs performed for subfertility was intravasation of the contrast media. This occurred in 2.7% of the 19,339 HSGs with ethiodized oil (31 studies, 95% CI 1.7–3.8), compared to 2.0% of the 1006 HSGs with the use of water-based contrast (8 studies, 95% CI 1.2–3.0) in cohort studies and randomized controlled trials (RCTs), case reports/series excluded. Oil-embolisms occurred in 0.1% of the 19,339 HSGs performed in cohort studies and RCTs, all without serious lasting consequences. Furthermore, four cases, within the case reports/series, with serious consequences (retinal oil-embolism [n=1] and cerebral complaints [n=3]) of an oil-embolism were described, but these reports did not describe the use of adequate fluoroscopy guidance during HSG. Infection occurred in 0.90% of the 11,287 HSGs with the use of ethiodized oil (20 studies, 95% CI 0.47–1.5) and in 1.9% of the 564 HSGs with water-based contrast

(4 studies, 95% CI 0.27–4.6), in cohort studies and RCTs. One case of non-infection-related mortality, most likely due to an anaphylactic reaction, after an HSG in 1947 was reported. Based on all included studies, including case reports/series, 85 cases of oil remnants (half of which were diagnosed within two weeks after the procedure) and 41 cases of lipogranuloma formation intra-abdominally post-HSG were reported. Women with subclinical hypothyroidism prior to an HSG with ethiodized oil are more likely to develop overt hypothyroidism afterwards, compared to euthyroid women (35.7% versus 0–2.2%), however, this is based on only 28 and 202 women from respectively one and three studies. We concluded that, with the use of fluoroscopy screening during HSG and limiting the volume of ethiodized oil, safety concerns should not be a reason to deny the use of ethiodized oil in euthyroid women with unexplained subfertility.

A retrospective survey in the Netherlands, **chapter 3**, describes the incidence of adverse events during HSG procedures performed outside a clinical trial setting. This nationwide retrospective survey of 5165 HSG procedures, performed in a single book year, showed an overall complication rate of 5.1% after an HSG performed with ethiodized oil and 1.8% with water-based contrast (RR, 2.8; 95% CI, 1.9–4.0, P-value <0.0001). The most frequently reported complication was intravasation, which was reported significantly more often in the HSGs performed with ethiodized oil, 4.8% compared to 1.3% of the HSGs performed with water-based contrast (RR, 3.6; 95% CI, 2.4–5.4, P-value <0.0001). However, all cases of intravasation were asymptomatic and in none of the 5165 HSG procedures an oil-embolism or other clinical consequence of intravasation was observed. Presumably, the use of fluoroscopy during HSGs contributes to the prevention of an oil-embolism, as it provides early detection of intravasation of the contrast media. In this retrospective survey the incidence of maternal and neonatal thyroid dysfunction was not reported.

In **chapter 4**, the effect of a preconceptional HSG on the offspring is shown in a Dutch population. We performed a retrospective data analysis of the neonatal screening results for congenital hypothyroidism (from the National Institute for Public Health and the Environment [RIVM]) in the offspring of mothers participating in the H2Oil study. The data of 76 and 64 neonates, respectively conceived within 6 months after an HSG with ethiodized oil or water-based contrast, were available. The results for congenital hypothyroidism were normal in all neonates. Additionally, the median total thyroxine (T4) concentration was not significantly different between the two groups (87.0 nmol/l [IQR 76.0–96.0] in the group with ethiodized oil versus 90.0 nmol/l [IQR 78.0–106.0] after water-based contrast [P-value 0.13]). These results are not in line with previous studies in East-Asian populations, probably due to the striking difference in background risk for congenital hypothyroidism between Japan and the Netherlands, i.e., 0.7% in

Japan versus 0.05% in the Netherlands. In conclusion, exposure to a preconceptional HSG with ethiodized oil in a Dutch population seems to be safe for the offspring.

Part II – What is the fertility-enhancing effect and feasibility of ethiodized oil during different methods of tubal flushing?

In **chapter 5** the different hypotheses on the fertility-enhancing effect of tubal flushing are discussed. The hypotheses are divided into the biochemical and interfacial effects derived from the contrast media properties. The possible biochemical effects are; the immunological effect on the endometrium or peritoneum, the effect on the endometrial opioid receptors, and the impact of the iodine content on ovulation and implantation. The improvement of the interfacial factors may be due to the lubricating effect of the ethiodized oil, which may improve the movement of the cilia within the Fallopian tube due to reduced friction. Moreover, the interfacial effects of contrast media may lead to the dislodgement of mucus/cell debris within the Fallopian tube, resulting in restored cilia operation. For the latter, we hypothesize that ethiodized oil provides a more effective dislodgment of mucus/cell debris compared to water-based contrasts. Currently, the evidence for each hypothesis is limited and it is yet unknown which properties of the ethiodized oil are most important for improving fertility.

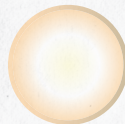
To further investigate the hypothesis of dislodgment of mucus/cell debris as the underlying mechanism of the fertility-enhancing effect of ethiodized oil, it is essential to be able to measure the pressure build-up during HSG. In **chapter 6** we showed the feasibility of measuring the in-vivo pressure build-up within the reproductive tract during ten HSG procedures. We succeeded in obtaining 29 in-vivo pressure values per second, with the use of a disposable fluid syringe with an integral pressure transducer (DiamondTOUCH™). Further studies are necessary to investigate the implication of the pressure values and its build-up, to eventually determine if there is a correlation between the pressure build-up within the reproductive tract, the experienced pain by women during the procedure, and the pregnancy rates afterwards.

In **chapter 7** a video case report is presented, in which tubal flushing with ethiodized oil is performed during transvaginal hydrolaparoscopy (THL). This case report is the first to describe the in-vivo interaction between ethiodized oil and human tissue during tubal flushing. THL is an alternative method of tubal patency testing, with the additional possibility to diagnose endometriosis due to the direct visualization of the pouch of Douglas and the tubo-ovarian structures. In recent years, the use of ethiodized oil during HSG has gained interest, because of its positive effect on pregnancy rates. However, chromopertubation during THL is currently only performed with water-based

media (e.g. methylene blue) and no ethiodized oil is used. In this video case report, firstly, tubal flushing was performed with methylene blue, which appeared from both fimbrial ends of the Fallopian tubes. The methylene blue directly dispersed in the saline solution, that was infused into the pelvic cavity at the start of the THL procedure. After that, the additional tubal flushing with ethiodized oil was performed. The ethiodized oil formed an emulsion in water and was clearly visible exuding from the Fallopian tubes as oil droplets. Moreover, the droplets of ethiodized oil left a trace (a residue) of micro-droplets on the surfaces of the peritoneal wall. It is likely that this trace of micro-droplets is also present inside the Fallopian tube, where it may provide lubrication of the cilia of the tubal epithelium and hence lead to increased fertility rates. Lubrication of the cilia by ethiodized oil is one of the potential root causes of the fertility-enhancing effect of ethiodized oil as described in chapter 5.

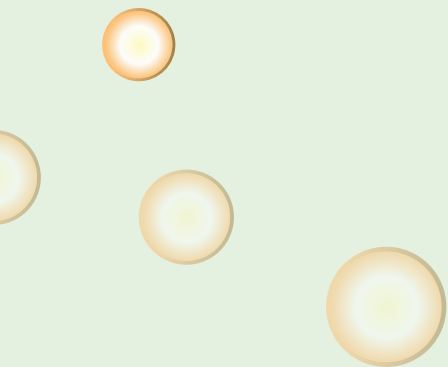
To investigate the feasibility of additional tubal flushing with ethiodized oil in subfertile women undergoing a THL, we performed the THL-oil pilot study as shown in **chapter 8**. In this study 50 euthyroid women received additional tubal flushing with ethiodized oil after establishing at least unilateral tubal patency for methylene blue. The median volume of ethiodized oil used was 5.0 mL (Interquartile range [IQR] 3.4-6.3). The procedure was rated as highly acceptable by the women (10 out of 10, IQR 8-10). The median pain score on the Visual Analogue Scale (VAS) was 2.9 (IQR 1.0-5.0) after flushing with methylene blue and 3.0 (IQR 1.0-5.0) after ethiodized oil. In 48 women there was bilateral patency to methylene blue, in 77% (37/48) both tubes were also patent to the ethiodized oil, in 17% (8/48) this was the case for one tube, and in 6% (3/48) the ethiodized oil did not appear at the fimbrial ends. In two women there was unilateral tubal patency to methylene blue, the additional ethiodized oil appeared unilateral in one and did not appear in the other women. The ethiodized oil was visible as free oil droplets, similarly as described in the case report of chapter 7. Mucus/cell debris was visible exuding from the fimbrial ends in 32% (16/50) of the procedures. Subclinical hypothyroidism developed in 14% (6/42) four weeks after the procedure. One woman developed overt hypothyroidism (Free thyroxine [FT4] slightly decreased to 11.0 pmol/L and Thyroid Stimulating Hormone [TSH] 5.60 mU/L), and one woman had isolated hypothyroxinemia (FT4 11.0 pmol/L and TSH 3.40 mU/L). One adverse event, persistent bleeding at the trocar insertion site occurred, for which a diagnostic laparoscopy had to be performed. We concluded that a maximum of 10 mL ethiodized oil may be safely used during THL, without fluoroscopic guidance, if it is used as an additional flushing medium after establishing at least unilateral tubal patency during chromopertubation.

Chapter 9 provides a general discussion of the clinical implications of this thesis and suggestions for further research. Finally, the impact paragraph can be found in **chapter 12**.



CHAPTER 11

NEDERLANDSE SAMENVATTING



SAMENVATTING

De veiligheid en effectiviteit van het doorspoelen van de tubae met geïodiseerd oliehoudend contrastmiddel

Subfertiliteit is een wereldwijd probleem waar gemiddeld een op de zes paren mee te maken krijgt. Een hysterosalpingografie (HSG) is een veelgebruikte methode om de doorgängelijkheid van de tubae te onderzoeken. Vanaf 1948 wordt er gespeculeerd over een mogelijk gunstig effect van een HSG uitgevoerd met geïodiseerd oliehoudend contrastmiddel, ook wel oliehoudend contrastmiddel genoemd, op de zwangerschapskansen nadien. Decennia later, in 2017 en 2022, zijn twee kwalitatief sterke Randomized Controlled Trials (RCTs) gepubliceerd die een 10% en 9% hoger doorgaand zwangerschapspercentage laten zien, bij vrouwen met een onverklaarde subfertiliteit, na een HSG uitgevoerd met oliehoudend contrastmiddel in vergelijking met waterhoudend contrastmiddel. Dit gunstige effect bleek tevens uit twee meta-analyses en een Cochrane systematische review. Echter, het onderliggende mechanisme van dit fertiliteitsbevorderende effect van oliehoudend contrastmiddel blijft een raadsel en de discussie over de veiligheid van oliehoudend contrastmiddel is nog steeds actueel.

Hoofdstuk 1 van dit proefschrift bevat een algemene inleiding, daarnaast worden de onderzoeksvragen en de opbouw van het proefschrift besproken. De volgende onderzoeksvragen werden voor dit proefschrift geformuleerd:

1. Wat zijn de mogelijke nadelige effecten en de bijbehorende klinische consequenties tijdens, en na, een HSG uitgevoerd met oliehoudend contrastmiddel bij subfertiele vrouwen en hun nakomelingen?
2. Wat is het huidige risico op nadelige effecten van een HSG met oliehoudend contrastmiddel bij subfertiele vrouwen en hun nakomelingen?
3. Welke mechanismes vormen de grondslag van het fertiliteitsbevorderende effect van het doorspoelen van de tubae met oliehoudend contrastmiddel en hoe kunnen we deze mechanismes nader onderzoeken?
4. Kan oliehoudend contrastmiddel ook toegepast worden tijdens andere methoden van tubadiagnostiek dan het HSG?

Net zoals het proefschrift, is deze samenvatting verdeeld in twee delen. Het eerste deel richt zich op de veiligheid van het gebruik van oliehoudend contrastmiddel tijdens HSG en beantwoordt onderzoeksvraag 1 en 2. Het tweede deel bespreekt het fertiliteitsbevorderende effect van oliehoudend contrastmiddel en de toepassing

daarvan bij andere methoden van tubadiagnostiek dan het HSG, met als doel om onderzoeksvraag 3 en 4 te beantwoorden.

Deel I – De veiligheid van tuba diagnostiek met oliehoudend contrastmiddel

In **hoofdstuk 2** beantwoordt een systematische review met meta-analyse de fundamentele vraag: “wat is het risico van een HSG met oliehoudend contrastmiddel bij subfertiele vrouwen geweest over de jaren heen?”. Voor deze systematische review met meta-analyses hebben we alle gepubliceerde studies geïncludeerd, inclusief case reports en zonder enige publicatiedatum of taalrestrictie. In totaal werden 108 studies geïncludeerd, gepubliceerd tussen 1928 en 2020, die gezamenlijk 23.536 HSGs met oliehoudend contrastmiddel beschreven. De meest frequent gerapporteerde complicatie, van de HSGs uitgevoerd bij subfertiele vrouwen, was intravasatie van het contrastmiddel. Dit werd gerapporteerd in 2,7% van de 19.339 HSGs uitgevoerd met oliehoudend contrastmiddel (31 studies, 95% CI, 1,7–3,8) en in 2,0% van de 1006 HSGs met waterhoudend contrast (8 studies, 95% CI, 1,2–3,0) in cohort studies en RCTs, de case reports/series niet meegenomen. Een olie-embolie kwam voor in 0,1% van de 19.339 HSGs verricht in cohort studies en RCTs, in geen van deze gevallen was er sprake van langdurige ernstige klinische consequenties. Daarnaast zijn vier casussen beschreven, in case reports/series, van complicaties met ernstige klinische gevolgen van een olie-embolie (één in de retina en drie in het centrale zenuwstelsel), bij deze casussen is het gebruik van doorlichting tijdens de HSG procedure niet vermeld. Infecties traden op in 0,90% van de 11.287 HSGs met oliehoudend contrastmiddel (20 studies, 95% CI, 0,47–1,5) en in 1,9% van de 564 HSGs met waterhoudend contrastmiddel (4 studies, 95% CI, 0,27–4,6) in cohort studies en RCTs. Een casus van een dodelijke, niet-infectie gerelateerde, complicatie, hoogstwaarschijnlijk als gevolg van een anafylactische reactie op een HSG in 1947 werd gerapporteerd. In totaal, inclusief de case reports/series, werden er 85 casussen van intra-abdominale olie restanten (waarvan de helft gediagnosticeerd werd binnen twee weken na het HSG) en 41 casussen van lipogranuloma vorming na een HSG gerapporteerd. Vrouwen met een subklinische hypothyreoïdie vooraf aan een HSG met oliehoudend contrastmiddel hebben een hoger risico op het ontwikkelen van een hypothyreoïdie nadien, in vergelijking met euthyreote vrouwen (35,7% versus 0–2,2%), echter is deze data slechts gebaseerd op respectievelijk één studie met 28 vrouwen en drie studies met in totaal 202 vrouwen. Uit deze systematische review met meta-analyse concludeerden wij dat bij het gebruik van doorlichting tijdens HSG en het beperken van de hoeveelheid oliehoudend contrastmiddel, er vanuit veiligheidsoverwegingen geen reden is om euthyreote vrouwen, met een onverklaarde subfertiliteit, een HSG met oliehoudend contrastmiddel te ontzeggen.

Een retrospectieve vragenlijststudie uitgevoerd in Nederland, weergegeven in **hoofdstuk 3**, beschrijft de incidentie van complicaties tijdens reguliere HSG procedures, uitgevoerd buiten klinische onderzoeken om. Uit deze landelijke retrospectieve vragenlijststudie van 5165 HSG procedures, allen uitgevoerd binnen een enkel boekjaar, bleek de totale kans op complicaties van een HSG met oliehoudend contrastmiddel 5,1% en van een HSG met waterhoudend contrastmiddel 1,8% (RR, 2,8; 95% CI, 1,9-4,0, P-waarde <0,0001). De meest gemelde complicatie was intravasatie van het contrastmiddel, wat significant vaker gerapporteerd werd in HSGs uitgevoerd met oliehoudend contrastmiddel, 4,8% in vergelijking tot 1,3%, bij HSGs met waterhoudend contrastmiddel (RR, 3,6; 95% CI, 2,4-5,4, P-waarde <0,0001). Echter in alle gevallen van intravasatie verliep dit asymptomatisch en in geen van de 5165 HSG procedures werd een olie-embolie of andere klinische consequentie van intravasatie vastgesteld. Vermoedelijk draagt het gebruik van doorlichting tijdens een HSG bij aan het verlagen van het risico op een olie-embolie, doordat dit het tijdig opmerken van intravasatie van het contrastmiddel mogelijk maakt. In deze retrospectieve vragenlijst studie werd de incidentie van maternale en neonatale schildklierdysfunctie na een HSG niet gemeld.

In **hoofdstuk 4** wordt het effect van een preconceptioneel HSG met oliehoudend contrastmiddel op de neonatale schildklierfunctie in een Nederlandse populatie beschreven. Hiervoor hebben we een retrospectieve analyse verricht van de neonatale schildklierfunctie uit het hielprik screeningsprogramma voor congenitale hypothyreoïdie (vanuit het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu [RIVM]) van de nakomelingen van moeders die deel hebben genomen aan de H2Olie studie. Deze data was bekend van 76 en 64 neonaten, geboren na respectievelijk een HSG met oliehoudend contrastmiddel of waterhoudend contrastmiddel. In geen van deze neonaten toonde de neonatale screening voor congenitale hypothyreoïdie afwijkingen. Daarnaast verschilde de mediane T4 concentratie niet significant tussen beide groepen, 87,0 nmol/l (IQR 76,0-96,0) in de groep met oliehoudend contrastmiddel versus 90,0 nmol/l (IQR 78,0-106,0) in de groep met waterhoudend contrastmiddel (P-waarde 0,13). Deze bevindingen zijn tegenstrijdig met de resultaten van een eerdere Japanse studie, vermoedelijk komt dit door het verschil in achtergrondrisico op congenitale hypothyreoïdie in Japan en Nederland, 0,7% in Japan versus 0,05% in Nederland. Concluderend lijkt een preconceptioneel HSG met oliehoudend contrastmiddel in een Nederlandse populatie veilig voor de nakomelingen.

Deel II – Wat is het fertiliteitsbevorderende effect van oliehoudend contrastmiddel en is oliehoudend contrastmiddel ook toepasbaar tijdens andere methoden van tubadiagnostiek?

In **hoofdstuk 5** worden de verschillende hypothesen ten aanzien van het fertiliteitsbevorderende effect van het doorspoelen van de tubae bediscussieerd. Deze hypothesen worden onderverdeeld tussen de biochemische en tribiologische effecten van het contrastmiddel. De mogelijke biochemische effecten zijn: het immunologische effect op het endometrium en/of peritoneum, het effect op de endometrium opioid receptoren en de invloed van jodium op de ovulatie en embryo-implantatie. De verbetering van de tribiologie, wrijvingskunde, zou veroorzaakt kunnen worden door het lubricerende effect van oliehoudend contrastmiddel, wat de beweging van de cilia binnenin de tubae kan verbeteren door het verminderen van frictie. Daarnaast kan het oliehoudend contrastmiddel er voor zorgen dat vastzittend slijm en/of celresten weggespoeld worden uit de tubae, wat de beweeglijkheid van de cilia herstelt. Oliehoudend contrastmiddel is vermoedelijk effectiever in het wegspoelen van vastzittend slijm en/of celresten dan waterhoudend contrastmiddel. Op dit moment is de wetenschappelijke onderbouwing voor de genoemde hypothesen nog beperkt en is het nog onbekend welke eigenschappen van het oliehoudend contrastmiddel het belangrijkste zijn voor het fertiliteitsbevorderende effect.

Om de hypothese van het wegspoelen van obstruerende slijm/celresten als het onderliggende mechanisme van het fertiliteitsbevorderende effect van oliehoudend contrastmiddel nader te onderzoeken, is het essentieel om de opgebouwde druk tijdens een HSG te kunnen meten. In **hoofdstuk 6** hebben we een methode laten zien die de drukopbouw in de baarmoeder en eileiders heeft kunnen vastleggen tijdens tien HSG procedures. Deze methode, met het gebruik van een injectiespuit met een geïntegreerde drukmeter (DiamondTOUCH™), is in staat gebleken om per seconde 29 in-vivo drukwaardes te kunnen vastleggen. Vervolgstudies zijn nodig om de betekenis van de gemeten drukwaardes en het verloop hiervan te kunnen begrijpen, om vervolgens een mogelijke relatie tussen de drukopbouw gegenereerd tijdens een HSG, de ervaren pijn door vrouwen en de zwangerschapskansen nadien vast te stellen.

In **hoofdstuk 7** tonen we een video case report van het doorspoelen van de tubae met oliehoudend contrastmiddel tijdens een transvaginale hydrolaparoscopie (THL). In dit video case report wordt voor het eerst de interactie tussen oliehoudend contrastmiddel en humaan weefsel beschreven tijdens het doorspoelen van de tubae. THL is een alternatieve vorm van tubadiagnostiek waarbij ook tubo-ovariële dysfunctie en endometriose kan worden gediagnosticeerd doordat er direct zicht is op de

bekkenholte en de tubo-ovariële structuren. Het aangetoonde positieve effect van het gebruik van oliehoudend contrastmiddel tijdens een HSG op de zwangerschapskansen nadien heeft voor toegenomen interesse gezorgd in het gebruik van oliehoudend contrastmiddel tijdens tubadiagnostiek. Bij een THL wordt normaliter geen oliehoudend contrastmiddel toegepast. In de beschreven THL procedure werden de tubae eerst doorgespoeld met het standaard gebruikte methyleenblauw (een waterige blauwe kleurstof), welke beiderzijds zichtbaar was aan de fimbriële uiteindes van de tubae, beide tubae waren dus doorgankelijk. Het methyleenblauw verspreidde zich hierbij direct in de zoutoplossing, waarmee de bekkenholte gevuld is tijdens een THL. Daarna vond de aanvullende spoeling plaats met het oliehoudend contrastmiddel. Het oliehoudend contrastmiddel vormde een emulsie in de zoutoplossing en was daardoor duidelijk zichtbaar als losse olie druppels. Daarnaast lieten de oliedruppels een spoor van minuscule druppels achter (een residu) op de oppervlaktes van de bekkenholte. Het is aannemelijk dat een soortgelijk residu ook aanwezig is binnenin de tubae, waar het door middel van lubricatie van de cilia van het tubaire epitheel mogelijk het fertiliteitsbevorderend effect kan veroorzaken. Deze lubricatie van de cilia door oliehoudend contrastmiddel is een van de hypothesen van het onderliggende mechanisme van het fertiliteitsbevorderende effect zoals te lezen is in hoofdstuk 5.

Om de toepasbaarheid van het doorspoelen van de tubae met oliehoudend contrastmiddel gedurende een THL bij subfertiele vrouwen te onderzoeken hebben we de THL-olie pilot studie uitgevoerd, zoals beschreven in **hoofdstuk 8**. In deze studie hebben 50 euthyreote vrouwen een extra spoeling van de tubae met oliehoudend contrastmiddel gehad, nadat er minimaal unilaterale doorgankelijkheid van de tubae aangetoond was voor methyleenblauw. Gemiddeld werd er 5,0 mL (IQR 3,4-6,3) oliehoudend contrastmiddel gebruikt. De deelnemende vrouwen rapporteerden een hoge tevredenheid ten aanzien van de THL procedure met aanvullende spoeling van de tubae met oliehoudend contrastmiddel (score van 10 uit 10, IQR 8-10). De gemiddelde pijnscore op de Visual Analogue Scale (VAS) was 2,9 (IQR 1,0-5,0) voor de tuba spoeling met methyleenblauw en 3,0 (IQR 1,0-5,0) voor de spoeling met oliehoudend contrastmiddel. In 48 van de vrouwen waren beide tubae doorgankelijk voor methyleenblauw, in 77% (37/48) waren beide tubae ook doorgankelijk voor het oliehoudend contrastmiddel, in 17% (8/48) was dit voor één van de tubae het geval en in 6% (3/48) werd het oliehoudend contrastmiddel niet zichtbaar bij de tubae-uiteinden. Bij twee vrouwen was er unilaterale doorgankelijkheid voor methyleenblauw, bij een van deze vrouwen was het oliehoudend contrastmiddel ook eenzijdig zichtbaar, bij de andere vrouw was er geen doorgankelijkheid voor het oliehoudend contrastmiddel. Het oliehoudend contrastmiddel was zichtbaar als olie-druppels, net zoals beschreven is in het video case report in hoofdstuk 7. Slijm en/of celresten waren zichtbaar bij de

fimbriële uiteindes van de tubae in 32% (16/50) van de THL procedures. Subklinische hypothyreoïdie trad op in 14% (6/42) van de vrouwen vier weken na de procedure. Bij één vrouw werd hypothyreoïdie vastgesteld (FT4 licht verlaagd 11,0 pmol/L en TSH verhoogd 5,60 mU/L), daarnaast was er bij één vrouw sprake van een geïsoleerde hypothyroxinemie (FT4 licht verlaagd 11,0 pmol/L en TSH binnen de normaalwaarden 3,40 mU/L). Bij één vrouw was er sprake van aanhoudend bloedverlies vanuit de insteekopening na de THL, waarvoor een laparoscopie uitgevoerd moest worden. Aan de hand van deze resultaten, concludeerden we dat oliehoudend contrastmiddel (maximaal 10 mL) veilig toegepast kan worden tijdens een THL, zonder het gebruik van doorlichting, indien dit gebruikt wordt als een aanvullende spoeling van de tubae na de diagnose van minimaal enkelzijdige doorgankelijkheid van de tubae.

Hoofdstuk 9 bevat een algemene discussie ten aanzien van de klinische implicaties van dit proefschrift en aanbevelingen voor vervolgonderzoek. Tenslotte is er een impactparagraaf toegevoegd in **hoofdstuk 12** over de wetenschappelijke en maatschappelijke impact van dit proefschrift.