

Сравнение на предимствата и недостатъците на въглероден диоксид и физиологичен разтвор като средство за раздуване на маточната кухина при хистероскопия

Т. Станкова, А. Гановска, С. Ковачев

Клиника по Обща и Онкологична Гинекология (КООГ)
Военномедицинска академия, София

Comparing the Advantages and Disadvantages of Carbon Dioxide Versus Normal Saline as Distension Media in Hysteroscopy

T. Stankova, A. Ganovska, S. Kovachev

Department of General and Oncogynecology
Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Хистероскопията е мини-инвазивна оперативна техника, при която маточната кухина се оглежда с малък телескопичен инструмент (хистероскоп), който се въвежда през влагалището и маточната шийка. Раздуването на маточната кухина може да се извърши с газ – въглероден диоксид (CO₂), или течност с ниско молекулярно тегло – физиологичен разтвор. CO₂ се използва за осъществяване на диагностична хистероскопия, докато физиологичният разтвор за извършването, както на диагностични, така и на оперативни хистероскопии. По честото използване на физиологичен разтвор като агент за раздуване на маточната кухина се дължи на това, че той съкращава времето за извършване на процедурата има по-нисък интензитет на болка, по-малко усложнения и по-висока финансова ефективност. По отношение на диагностичната ефективност, двата агента са съпоставими, с лек превес в полза на физиологичния разтвор.

Ключови думи: хистероскопия, въглероден диоксид, физиологичен разтвор, агент за разширяване

ВЪВЕДЕНИЕ

Хистероскопията е мини-инвазивна оперативна техника, при която маточната кухина се оглежда с малък телескопичен инструмент (хистероскоп), който се въвежда през влагалището и маточната шийка (2). Тя се превръща в офис-базирана диагностична техника през 1980 г, когато Mencaglia et al. представят 4 mm телескоп, покрит от едноточен шафт (обвивка) с диаметър 5.1 mm, който позволява използването на въглероден диоксид като агент за раздуване на маточната кухина (17). CO₂ има същият индекс на пречупване като въздуха (1.00), осигурявайки ясна визуализация на ендометриалната кухина (14). От друга страна, употребата на CO₂ има недостатъци като кървене от ен-

ABSTRACT

Hysteroscopy is a minimally invasive operative procedure used to examine the uterine cavity with a small telescopic instrument (hysteroscopy), which is introduced into the vagina and the cervix uteri. The choice of a distension media used to inflate the uterine cavity is either a gas - carbon dioxide (CO₂) or a liquid with low molecular weight - normal saline. CO₂ should be used to achieve a diagnostic hysteroscopy, while the normal saline could be of benefit to both diagnostic and operative hysteroscopy. The normal saline as a distension media is predominantly used due to statistically significant shorter time, simplified procedure performance, higher financial effectiveness, lower pain intensity and fewer complications. In relation to visibility the two agents are comparable with a slight superiority over the normal saline.

Key words: hysteroscopy, carbon dioxide, normal saline, distension media

дометриалната стена след контакт с хистероскопа и образуването на газови балони (14). При неговото използване, невъзможността за отстраняване на кръвта и мукуса от маточната кухина води до замъгляване на оптичното поле и съответно до ограничен успех на хистероскопията (14). Технологично развитие на използваната апаратура се извършва през 1996 г, когато Karl Storz (Tuttlingen, Germany), въвеждат Bettocchi Office Hysteroscope с диаметър 2.9 mm, с работен шафт с постоянен поток и с канал за полутвърди 5 Fr инструменти (5.1 mm диаметър) (17). Тези технически характеристики, заедно с използването на физиологичен разтвор като агент за раздуване, едновременно допускат диагностични и терапевтични процедури

(хистероскопска хирургия) (17). Лесният достъп, добрата цена и безопасност на новият метод, позволяват разширяване на индикациите за неговото използване (14). Употребявания при този метод физиологичен разтвор има индекс на пречупване 1.37 (по-голям от този на въздуха 1.0), което води до значително увеличение на изследваното поле (14).

Няма „златен стандарт“ за агент за раздуване на маточната кухина. Исторически той се ограничава до избора на газ – въглероден диоксид (CO_2) или течност с ниско молекулно тегло – физиологичен разтвор (1). Изборът на агента за раздуване зависи от типа на процедурата: течности могат да бъдат използвани едновременно и за диагностични и за оперативни хистероскопии, докато CO_2 - само за диагностични процедури (1, 17).

Цел на този литературен обзор е да сравни качеството на визуализацията на маточната кухина, оперативното време, честотата на усложненията, комфорта на пациента и неговата удовлетвореност възникващи при диагностична и оперативна хистероскопия и съответно при използване на въглероден диоксид и физиологичен разтвор.

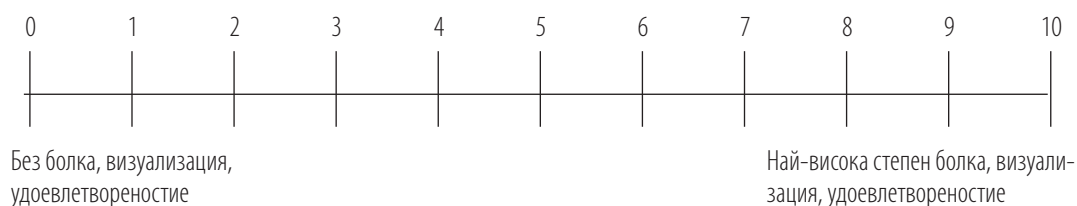
В изпълнение на нашата цел проведехме търсене по темата в достъпната до момента литература и Medline. Обобщихме резултатите от рандомизирани контролни проучвания, сравняващи употребата на въглероден диоксид и физиологичен разтвор като агенти за раздуване на маточната кухина.

В литературата съществуват множество проучвания, сравняващи употребата на въглероден диоксид и физиологичен разтвор в хистероскопията (Naegele et al. 1996, De Iaco P et al. 2000, M. Paschopoulos et al. 2004, Craciunas L et al. 2013) (4, 7, 12, 14). Те се отнасят главно до хистероскопската техника, начина на приложение и поносимостта на пациентите по отношение на агента за раздуване. Raimondo G et al. предпочита употребата на CO_2 поради по-добро качество на визуализация (17). Craciunas L. et al. от друга страна съобщават за по-добра визуализация при използването на физиологичен разтвор (4). Nagele et al. докладват липса на значителна разлика между визуализацията с CO_2 и физиологичен разтвор, въпреки по-честото наличие на газови балони при употребата на въглероден диоксид (12). Тези и други автори изтъкват предимствата и недостатъците на предпочитания от тях агент, като всички се съгласяват, че основно значение има пра-

вилното провеждане на процедурата и спазването на общоприетите препоръки. Според ръководство на Френския колеж по акушерство и гинекология от 2014 г. за извършване на хистероскопия диагностичният хистероскоп трябва да бъде офисен (<3.5 mm широчина), ригиден, да се използва физиологичен разтвор за раздуване на маточната кухина, максималното налягане в маточната кухина да бъде под 120 mm Hg, максималният дефицит на разтвор да бъде 1000 ml при използване на хипотонични разтвори (2000 ml при използване на физиологичен разтвор), процедурата да е без анестезия, без цервикална подготовка, без вагинална дезинфекция и антибиотична профилактика (6). В повечето клинични проучвания за оценка на субективни характеристики като болка, визуализация и удовлетвореност, при хистероскопски оперативни или диагностични интервенции, авторите използват VAS – Visual Analog Scale (5). Това е инструмент за измерване на характеристика или отношение, което се смята, че варира в целия диапазон на стойностите и не може да бъде пряко измерено (5). Представена е за пръв път през 1921 г. от двама служители на Scott Paper Company, като метод за оценка на работещите в нея (5). За днешната ѝ конструкция основна роля има Freyd (1923 г.). Тя представлява хоризонтална линия с дължина 100mm (10 cm), в двата края, на която има дескриптори, както е показано на Фигура 1 (5).

КАЧЕСТВО НА ХИСТЕРОСКОПСКИЯ ОБРАЗ

Множество проучвания сравняват качеството на образа при използване на въглероден диоксид и физиологичен разтвор по време на хистероскопия. Повечето автори предпочитат употребата на физиологичен разтвор, въпреки добиваните чрез CO_2 висококачествени изображения, които са подобни на тези, които се възприемат от човешкото око по отношение на яснота и цвят (3, 10). Наличието на кръв, слюз, фрагменти на ендометриума или въздушни мехурчета (при CO_2 хистероскопията) често прави оценката на маточната кухина трудна (3). За разлика от въглеродния диоксид, физиологичният разтвор отмива тези вещества и те не пречат на огледа на маточната кухина (3). В мета анализ на контролирани рандомизирани проучвания обхващащи общо 1893 жени, Craciunas съобщава следните резултати: случаите на незадоволителен образ се



Фиг. 1. Визуална аналогова скала (VAS) за болка, визуализация, удовлетвореност

срещат по-често при употребата на CO_2 - 4%, в сравнение с 1.6 - 3.94% за хистероскопиите при които се използва физиологичен разтвор (4). В рандомизирано проучване Paschoroulos et al. сравняват диагностичната прецизност на двата най-често използвани агента за раздуване на маточната кухина, като сравняват хистероскопската находка с хистологичната диагноза (14). Физиологичният разтвор позволява откриването на субмукозни миоми, големи полипи и хиперплазия с по-голяма прецизност, сравнено с CO_2 , въпреки че разликата не е статистически сигнификантна (14). Контрастно на това, статистически значима разлика се открива при откриване на леки ендометриални лезии, както и на крипти, хиперваскуларизации и други в полза на физиологичния разтвор (14). Това се обяснява с постоянното налягане на газа върхи ендометриалната стена и „потъването“ на малките обекти в нея (14). Според същото проучване употребата на CO_2 има по-ниска диагностична прецизност (64.6%) и чувствителност (0.30) в сравнение със случаите, при които физиологичен разтвор е използван за раздуване на кухината (диагностична прецизност 85.4%, чувствителност 0.79) (14). Само един автор в литературата съобщава по-добра видимост при употребата на въглероден диоксид – 8.9 (+/-1.85) срещу 7.0 (+/- 0.7) по 10 степенната визуална аналогова скала (VAS) (17). Raimondo et al. обяснява това наблюдение с по-големия диаметър на хистероскопа при CO_2 и съответно по-добрата панорамна картина, с оптималното разпръскване на светлината, по-добрият индекс на рефракция и липсата на флуктоации на ендометриалната покривка, причинена от физиологичния разтвор (17). Проблемът с „балончетата“, който е описван като неизбежно съпровождащ CO_2 , се случва само когато газът се смесва с течност; следователно може да бъде избегнат като използваните шафтове и оптика се поддържат сухи (17). Pellicano и Brusco отчитат сходно качество на образа при сравнението на двата агента, но отбелязват по-честото наличие на „балончета“ и кър-

вене, които могат да замъглят образа при употребата на въглероден диоксид (3,15).

ВРЕМЕТРАЕНЕ

Когато сравняват двата най-използвани агента за раздуване на маточната кухина, всички автори докладват, че времето за извършване на хистероскопията е значително по-кратко при използване на физиологичен разтвор в сравнение с въглероден диоксид (10). Данните от проучването на Litta et al. показват, че физиологичният разтвор е чудесен агент за раздуване с кратко процедурно време – 90 секунди (+/-10 sec.) (10). Още повече той позволява добра визуализация и по-бързо раздуване в сравнение с CO_2 , което от своя страна осигурява по-дълго време за изследване на маточната кухина (10). Ретроспективно проучване на Brusco et al. показва средно време за извършване на изследване на маточната кухина 5.96 минути (+/-1.55 min.) в CO_2 групата и 3.12 (+/-0.96 min) в групата с физиологичен разтвор (3). За да се определят дали тази разлика е статистически сигнификантна авторите разделят хистероскопиите на 5 класа в зависимост от тяхното времетраене: 0-2 min., 2-3 min., 3-4 min., 4-5 min., >5 min. (3). Изследователите установяват, че времетраенето на хистероскопията се променя значително според типа на агента за раздуване, като тези извършвани с физиологичен разтвор отнемат много по-малко време в сравнение с тези с въглероден диоксид (3). Craciunas включва в своя мета анализ различни рандомизирани проучвания с разнородни данни по отношение времетраенето на хистероскопиите с единия и другия агент, със заключение, че хистероскопиите с CO_2 изискват много по-дълго време на извършване (3). Времетраенето на процедурата трябва да се разгледа и от гледна точка на усложненията: то увеличава обема на дефицита на агента и се асоциира с увеличена честота на усложненията (1). Nagele et al. и Pellicano et al. също докладват, че използването на физиологичен разтвор в раздуването на маточната ку-

хина при хистероскопия намалява времетраенето на процедурата (12, 15).

БОЛКА И УДОВЛЕТВОРЕНОСТ

De Iaco et al. правят основополагащо проучване по отношение на хистероскопиите и свързаната с тях болка и удовлетворение от процедурата (7). При изследване на 1144 жени средният скор на болка е 4.7 (+/-2.5) от 10 - степенната визуална аналогова скала (VAS), като 34.8% изпитват силна болка, а удовлетворението е 83% (7). Други автори сравняват болката при използване на физиологичен разтвор и въглероден диоксид и посочват противоречиви резултати. Nagele et al., Brusco et al., Pellicano et al., на базата на проведените от тях проучвания, съобщават, че употребата на CO₂ при хистероскопия причинява по-интензивна болка на пациента в сравнение с употребата на физиологичен разтвор – 3.6% - 27.6% към 2.2% съответно (6, 11, 12). Същите съобщават и статистически сигнификантна по-честа изява на болка в раменната област при хистероскопии, направени с въглероден диоксид: 1.8% – 44.8% към съответно 0.4 – 6.66% за тези с физиологичен разтвор (3,12,15). За разлика от тях, Litta et al. подкрепят становището, че физиологичният разтвор причинява по-интензивен дискомфорт от въглеродния диоксид – 43.6% към 32.3%, но само ако жената пременопаузауно е нулипара (10). Raimondo et al. съобщават за незначителна разлика в чувството за болка при употреба на CO₂ и физиологичен разтвор при 264 жени съответно: 4.1 (+/-2.27) и 4.1 (+/-2.20) по VAS (17). Авторите обясняват това, с факта, че в конкретно проучване пациентките остават легнали за няколко минути, дишайки дълбоко, с което се изчиства газът от коремната кухина (17). При 5.3% от хистероскопиите с въглероден диоксид и при 6.1% от тези с физиологичен разтвор, жените са изпитали много силна болка (17). Същото проучване показва, че интензитетът на болката е статистически значимо по-висок при пациентки с цервикални или ендокавитарни заболявания като стеноза на орифициума, малформации на матката и синехии (17). Paschoroulos et al. също не откриват сигнификантна разлика в интензитета на болка при двете групи (14).

Много рандомизирани проучвания обръщат специално внимание на удовлетвореността на пациентите от процедурата. Craciunas et al., Pellicano et al., Brusco et al. докладват за статистически значима раз-

лика в удовлетвореността при използването на CO₂ – 1.39 - 2.5 по VAS, и физиологичен разтвор – 2.28 - 3.3 по VAS съответно (3, 4, 15). Не открихме в достъпната литература проучване, показващо съществени различия в удовлетвореността на пациентките от двата вида раздуващ агент при хистероскопия.

ДОСТЪПНОСТ И ЦЕНА

Още през 1996 г. Nagele стига до заключението, че физиологичният разтвор е добра алтернатива на въглеродния диоксид, поради своята достъпност и ниска цена (12). Brusco et al. и Litta et al. през 2003 г. в проучванията си установяват приблизително еднакво ниво на трудност при употребата на двата различни агента за раздуване на маточната кухина и съизмерими цени на процедурата при тяхното използване (3, 10). През същата година Pellicano et al. в рандомизирано мултицентърно проучване по темата заключават: техниката за раздуването с разтвор е значително по-опростена и евтина в сравнение с нужната за CO₂ хистероскопия техника, която изисква скъпа инсуфлаторна система за контрол на нивото на потока и интраутеринното налягане (15). При прегледа на достъпната литература не открихме други проучвания сравняващи хистероскопията с CO₂ и тази с физиологичен разтвор по отношение на цена и достъпност.

УСЛОЖНЕНИЯ

Сериозни усложнения при хистероскопия се срещат с честота 0%-4% и варират в зависимост от използвания „агент“ за раздуване на маточната кухина (8, 9). Според най-мощното проучване, направено през 2013 г. от Craciunas L. al. и включващо 1839 пациентки, хистероскопиите с въглероден диоксид са съпроворени със значително повече случаи на усложнения – 3.83% в сравнение с тези с физиологичен разтвор – 1.37 - 2.64% (4). При използване на въглероден диоксид най-честото усложнение е газов емболизъм (8). Клиничната картина се характеризира с увеличение на кръвното налягане, тахикардия, аритмия и намалено интравенозно налягане (8). Няколко проучвания докладват тежки усложнения с използване на CO₂, като кардиопулмонална емболия и дори смърт (15). Други изследвания обаче показват, че газовите емболии, настъпили при диагностична хистероскопия с CO₂, вероятно не са причинени директно от самия агент, а от промяна на неговата концентрация

в атмосферния състав в операционната зала (15). Пасивния приток на CO₂ в съдовата система се олеснява при цервикални манипулации, раневи повърхности по маточната стена, както и при положение на тялото на операционната маса „с главата надолу“, при които сърцето е в по-ниска позиция от матката (15). Brusco GF в проучване със 74 пациентки, публикува 7 усложнения в групата където се използва въглероден диоксид – 2 случая на хипотензия, 3 на гадене и 2 на повръщане, и нито едно усложнение в групата, в която се използва физиологичен разтвор (3). В проучване със 189 пациентки, Pellicano M. Et al не съобщават за усложнения (емболия и др.) при използването на CO₂, като раздуващ агент (15).

При използване на течен разтвор за разтягане на маточната кухина, той трябва да бъде изотоничен, нехемолитичен, нетоксичен и да се елиминира бързо от организма (8). При използване в хистероскопските интервенции на ниско-вискозни течности, като раздуващ агент най-честото усложнение е fluid overload (претоварване с течности), дефиниран като абсорбция на повече от 1500 ml. от разтвора (8, 9). Случаите на претоварване с течности са асоциирани с оперативната хистероскопия – 0.1%-0.2% (1). Факторите, водещи до това усложнение са интраутеринното налягане и степента на увреждане на ендометриума и миометриума, времето на процедурата, подготовката на матката, дълбочината на резекция в дебелината на маточната стена и отваряне на синуси по време на резекцията (9). При изследване на 750 жени, претърпели резектоскопска ендометриална аблация с ниско-вискозни раздуващи маточната кухина агенти, Magos et al. докладват 5 случая на лявокамерна сърдечна недостатъчност. Garrz et al. в свое изследване обхващащо 859 пациентки при които се извършват хистероскопски оперативни интервенции с ниско-вискозни раздуващи маточната кухина агенти, описват 4 случая на белодробен оток (1). В ретроспективно проучване на 21 676 хистероскопски операции проведени с ниско-вискозни раздуващи маточната кухина агенти, Audeniy et al. описват 13 (0.06%) пациентки с обемно течностно претоварване (fluid overload) (1).

Към усложненията трябва да се включи и разпространението на ендометриални клетки и възможното дисеминиране на ендометриален карцином към коремната кухина. В първия случай може да се развие екстрагенитална ендометриоза, а при втория увели-

чаване стадия на заболяването и оттам влошаване на прогнозата за преживяемост на пациента. В проучване на Nagele ендометриални жлези се откриват в перитонеален аспират в 6.7% от случаите преди, и в 25% от случаите след хистероскопия (13). Сравнявайки употребата на двата агента за раздуване, не се съобщава за преимущество при използването на CO₂ в този аспект (13). Lo et al. в рандомизирано проучване на 120 пациентки с ендометриален карцином установяват 8 случая на дисеминация на заболяването към коремната кухина след хистероскопия, като при 7 от случаите са използвали физиологичен разтвор, а при 1 въглероден диоксид (11). Предполага се, че ендометриалните малигнни клетки са се разпространили в коремната кухина по време на хистероскопията и това се случва с по-голяма вероятност при употребата на физиологичен разтвор (11). Авторите наблягат на нуждата от бъдещи проспективни проучвания за установяване на това усложнение (11). Такъв мета анализ правят Polyzos et al. през 2010г., като включват 9 проучвания и 1015 пациентки с хистологично доказан ендометриален карцином (16). Заключение от него е, че хистероскопията може да увеличава вероятността за положителна за малигнни клетки перитонеална цитология и значително покачване на стадия на съответното злокачественото генитално заболяване (16). Употребата на физиологичен разтвор като агент за раздуване води до значително по-висок процент на разпространение на малигнни клетки в перитонеалната кухина (1.48 - 5.64%) в сравнение с CO₂ (16).

В заключение можем да обобщим, че хистероскопията с физиологичен разтвор като агент за раздуване на маточната кухина предлага всички предимства на хистероскопията с въглероден диоксид, въприема се по-добре от пациентите и предлага възможности за лесно намиране и третиране в момента на откриване на повечето лезии. От друга страна по-краткото време на изпълнение, по-високата финансова ефективност и по-малкото усложнения го правят подходящ агент за използване в амбулаторни и болнични условия. Вярваме, че агентът за раздуване на маточната кухина играе важна роля за правилното протичане на диагностичните и оперативни хистероскопии и в настоящия момент на база на всичките му предимства препоръчваме физиологичния разтвор пред въглеродния диоксид.

КНИГОПИС

1. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Management of Hysteroscopic Distending Media. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2013; 20: 137–148
2. Al-Fozan H, Firwana B, Al Kadri H, Hassan S, Tulandi T. Preoperative ripening of the cervix before operative hysteroscopy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 23; 4: CD005998
3. Brusco GF, Arena S, Angelini A. Use of carbon dioxide versus normal saline for diagnostic hysteroscopy. *Fertil Steril* 2003; 79(4): 993-7
4. Craciunas L1, Sajid MS, Howell R. Carbon dioxide versus normal saline as distension medium for diagnostic hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2013;100(6): 1709-14. e1-4
5. Dawn M. Marsh-Richard, Erin S. Hatzis, Charles W. Mathias, Nicholas Venditti and Donald M. Dougherty. Adaptive Visual Analog Scales (AVAS): A Modifiable Software Program for the Creation, Administration, and Scoring of Visual Analog Scales. *Behav Res Methods*. 2009 Feb; 41(1): 99–106
6. Deffieux X, Gauthier T, Menager N, Legendre G, Agostini A, Pierre F. French College of Gynaecologists and Obstetricians. Hysteroscopy: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 178: 114-22
7. De Iaco P1, Marabini A, Stefanetti M, Del Vecchio C, Bovicelli L. Acceptability and pain of outpatient hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000; 7(1): 71-5.
8. Jacques Donnez. Atlas of laparoscopy and Hysteroscopy. Third Edition. Complications of hysteroscopic surgery in gynecology. 2007, Informa UK Ltd. p. 553-560
9. Jansen FW, Vredevoogd CB, van Ulzen K, Hermans J, Trimbos JB, Trimbos-Kemper TC. Complications of Hysteroscopy: A Prospective, Multicenter Study. *Obstet Gynecol* 2000; 96(2): 266-70
10. Litta P, Michela B, Chiara P, Federica M, Giuseppe S, Mara F, Giampiero C, Salvatore D. Carbon dioxide versus normal saline in outpatient Hysteroscopy. *Human Reproduction* 2003, (18); 11: 2446-2449
11. Lo KW, Cheung TH, Yim SF, Chung TK. Hysteroscopic dissemination of endometrial carcinoma using carbon dioxide and normal saline: a retrospective study. *Gynecol Oncol*. 2002; 84(3): 394-8
12. Nagele F, Bournas N, O'Connor H, Broadbent M, Richardson R, Magos A. Comparison of carbon dioxide and normal saline for uterine distension in outpatient hysteroscopy. *Fertil Steril* 1996; 65(2): 305-9
13. Nagele F, Wieser F, Deery A, Hart R, Magos A. Endometrial cell dissemination at diagnostic hysteroscopy: a prospective randomized cross-over comparison of normal saline and carbon dioxide uterine distension. *Hum Reprod* 1999; 14(11): 2739-42
14. Paschopoulos M, Kaponis A, Makrydimas G, Zikopoulos K, Alamanoc Y, O'Donovan P, Paraskevaidis E. Selecting distending medium for out-patient hysteroscopy. Does it really matter?. *Human Reproduction* 2004; (19); 11: 2619–2625
15. Pellicano M, Guida M, Zullo F, Lavitola G, Cirillo D, Nappi C. Carbon dioxide versus normal saline as a uterine distension medium for diagnostic vaginoscopic hysteroscopy in infertile patients: a prospective, randomized, multicenter study. *Fertil Steril*. 2003; 79(2): 418-21
16. Polyzos NP, Mauri D, Tsioras S, Messini CI, Valachis A, Messinis IE. Intraoperative dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20(2): 261-7
17. Raimondo G, Raimondo D, D'Aniello G, Russo C, Ronga A, Gabbanini M, Filippeschi M, Petraglia F, Florio P. A randomized controlled study comparing carbon dioxide versus normal saline as distension media in diagnostic office hysteroscopy: is the distension with carbon dioxide a problem?. *Fertil Steril* 2010; 94(6): 2319-22

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Стефан Ковачев д.м.
Ръководител Клиника по Обща и Онкологична гинекология
Военномедицинска академия
Бул. "Г. Софийски" 3
София 1606
тел:+359888902314
e-mail: stkovachev@abv.bg

Corresponding author:

Ass. prof. Stefan Kovachev M.D., PhD
Chief of Clinic of General and Oncologic Gynecology
Military Medical Academy
3 "Georgi Sofiiski" blvd.
Sofia 1606. Bulgaria
tel: +359888902314
e-mail: stkovachev@abv.bg