

Ašermano sindromas: klinikinis atvejis ir mokslinės literatūros apžvalga

Asherman's syndrome: a clinical case report and review of the literature

Diana Bužinskienė^{1, 2}, Gražina Drašutienė^{1, 2}, Kristina Zdanytė²

¹ *Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Akušerijos ir ginekologijos centras, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius, Lietuva*

² *Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius, Lietuva*
El. paštas Diana.Buzinskiene@santa.lt

¹ *Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Centre of Obstetrics and Gynecology, Santariškių Str. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania*

² *Vilnius University, Faculty of Medicine, M.K. Čiurlionio Str. 21, LT-03101 Vilnius, Lithuania*
E-mail: Diana.Buzinskiene@santa.lt

Intrauterinės sąaugos – tai jungiamojo audinio formavimasis gimdos ertmėje. Šio proceso metu progresuoja endometriumo funkcijos sutrikimas, kuriam būdingi įvairūs klinikiniai simptomai, tokie kaip menstruacinio ciklo sutrikimai (hipomenorėja, dismenorėja ar amenorėja), pasikartojantys savaiminiai nėštumo nutrūkimai, nevaisingumas ir kt. Klinikinė intrauterinių sąaugų raiška yra vadinama Ašermano sindromu.

Šio straipsnio tikslas – pristatyti Ašermano sindromo klinikinį atvejį, apžvelgti naujausius mokslinės literatūros šaltinius ir įvertinti problemos aktualumą. Pateikiamas 30 metų amžiaus pacientės klinikinis atvejis. Pacientė planine tvarka kreipėsi į gydytoją akušerį-ginekologą dėl nevaisingumo, kurio trukmė buvo 2 metai. Kitų nusiskundimų pacientė neišsakė, iš anamnezės buvo žinoma, kad moteris negimdžiusi, prieš dvejus metus pacientei buvo atliktas 8 savaičių trukmės nėštumo nutraukimas. Pirminės apžiūros metu, atlikus transvaginalinę (2D) sonoskopiją, gimdos ir gimdos priedų sonoskopinių pakitimų nenustatyta. Intrauterinės sąaugos pacientei diagnozuotos atlikus hidrosonografiją, atliktas papildomas tyrimas – HyFoSy (histerosalpingosonoskopija, angl. *Hysterosalpingo Foam Sonography*). Pacientei buvo atlikta operacija – histeroskopija, kurios metu pašalintos intrauterinės sąaugos. Pooperacinis laikotarpis buvo sklandus. Praėjus dviem mėnesiams po operacijos pacientei nustatytas nėštumas (pacientė konsultuota gydytojo akušerio-ginekologo). Nėštumo eiga buvo sklandi, cezario pjūvio operacijos metu gimė gyvas, vyriškos lyties naujagimis, pagal Apgar balų skalę įvertintas 9/10 balų.

Pagrindinis etiologinis veiksnys, lemiantis intrauterinių sąaugų formavimąsi, yra tiesioginis endometriumo pažeidimas. Pateikiamos keturios intrauterinių sąaugų klasifikacijos sistemos, pagal kurias galima numatyti gydymo taktiką ir komplikacijų riziką bei įvertinti pacientės vaisingumo prognozę. Įtariant Ašermano sindromą, rekomenduojama atlikti sonoskopiją arba hidrosonografiją, histerosalpingosonoskopiją arba histerosalpingografiją ir histeroskopiją. Pagrindiniai gydymo etapai: diagnostinė histeroskopija, histeroskopinis intrauterinių sąaugų suardymas ir profilaktinės priemonės (balioninio kateterio, intrauterinės spiralės įvedimas, hialurono rūgšties gelio ar SprayGel'io vartojimas), pooperacinė hormonų terapija ir, esant indikacijų, pagalbinis apvaisinimas. Kamieninių ląstelių transplantacija į gimdos ertmę, tikėtina, ateityje taps alternatyva chirurginiam gydymui. Nėštumą po Ašermano sindromo gydymo būtina vertinti kaip didelės rizikos nėštumą.

Reikšminiai žodžiai: Ašermano sindromas, intrauterininės sąaugos, endometriumo disfunkcija, amenorėja, nevaisingumas, gimdos abrazija, histeroskopija.

Intrauterine adhesions – formation of the connective tissue in uterine cavity. It leads to endometrial dysfunction and partial or complete obliteration of the uterine cavity and/or the cervical canal, resulting in conditions such as menstrual cycle disorders (hypomenorrhea, dysmenorrhea or amenorrhea), infertility, recurrent pregnancy loss, etc. When the clinical symptoms occur the condition is called Asherman's syndrome.

We represent a case report of a 30 years old woman (gravida 1, para 0, abortus 1) with infertility lasting for two years. The patient had no other complaints. According to the patient, she underwent an abortion two years ago in order to terminate the pregnancy of 8 weeks. Transvaginal (2D) sonoscopy showed no alterations in uterine cavity. Intrauterine adhesions were first diagnosed with hydrososcopy, followed by HyFoSy (Hysterosalpingo Foam Sonography) and hysteroscopy with performed adhesiolysis. Postoperative period was normal. Two months after the surgery the patient was diagnosed with pregnancy. The pregnancy was normal, Caesarean delivery was performed for a healthy baby boy with Apgar 9/10.

Direct damage to endometrium plays the main role in formation of intrauterine adhesions. There are four classifications available to evaluate the difficulty of treatment and the risk of complications, as well as to assess the reproductive outcome after the surgery. In order to diagnose intrauterine adhesions one should always do transvaginal ultrasound examination or hydrososcopy, hysterosalpingography or hysterosalpingosonography and hysteroscopy. The main guidelines to treatment: diagnostic hysteroscopy, hysteroscopic adhesiolysis with insertion of balloon catheter or intrauterine device or hyaluronic acid or SprayGel, postoperative hormonal therapy and, if needed, assisted reproductive technology. Stem cells transplantation into uterine cavity showed a positive results in treating Asherman's syndrome and could be a future therapy option. Pregnancy after the treatment of Asherman's syndrome must always be classified as a high risk pregnancy.

Key words: Asherman's syndrome, intrauterine adhesions, endometrial dysfunction, amenorrhea, infertility, uterus curettage, hysteroscopy.

Įvadas

Intrauterininės sąaugos – jungiamojo audinio formavimasis gimdos ertmėje [1–2], lemiantis endometriumo disfunkciją [3]. Intrauterininės sąaugos pirmą kartą paminėtos XIX a. vokiečių akušerio-ginekologo Heinrich'o Fritsch'o [3], kuris nustatė, kad šios sąaugos gali sukelti antrinę amenorėją [3–4]. XX a. viduryje iš Izraelio kilęs akušeris-ginekologas Joseph'as Asherman'as pradėjo nagrinėti etiologinius veiksnius, sukeliančius šią būklę, ir įvardijo simptomus, kuriais sindromas gali pasireikšti, o ligą vėliau pavadino eponimu – Ašermano sindromu [3–4].

Pastebėta, kad šiuolaikinėje dalykinėje literatūroje sąvokos „intrauterininės sąaugos“ ir „Ašermano sindromas“ dažnai vartojamos sinonimiškai, tačiau šias būkles reikia skirti [3–4]. Intrauterininės sąaugos ilgą laiką gali nesukelti jokių simptomų ir gali būti atsitiktinis radinys ginekologinio profilaktinio patikrinimo metu [4]. Vis dėlto endometriumo sluoksnio išplonėjimas laikui bėgant progresuoja [5] ir pasireiškia įvairiais menstruacinio ciklo sutrikimais (amenorėja, hipomenorėja ar dismenorėja), pasikartojančiais savaiminiais nėštumo nutrūkimais, nevaisingumu ar kt. Būklę, esant

minėtiems klinikiniais simptomams, galima įvardyti Ašermano sindromu [2].

Mokslininkai pateikia skirtingus statistinius duomenis apie Ašermano sindromo paplitimą. Tai priklauso nuo tiriamosios populiacijos dydžio, nuo skirtingų intrauterininių sąaugų ir Ašermano sindromo apibrėžimų, vartojamų skirtingose valstybėse, taip pat nuo skirtingų diagnostikos metodų bei atliktų ir registruotų akušerinių ir ginekologinių operacijų skaičiaus (pavyzdžiui, atliktų cezario pjūvio operacijų, nėštumo nutraukimų skaičiaus ir kt.).

2016 m. mokslinės literatūros apžvalgoje apie pasaulyje atliktų cezario pjūvio operacijų skaičiaus kitimą 1990–2014 m. laikotarpiu nurodyta, kad cezario pjūvio operacijų skaičius 121 pasaulio šalyje išaugo nuo 6,7 proc. iki 19,1 proc. [6]. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, nors indukuotų nėštumo nutraukimų skaičius pasaulyje 1995–2008 m. laikotarpiu sumažėjo nuo 45,6 milijonų iki 43,8 milijonų, nesaugiai atliekamų nėštumo nutraukimų skaičius padidėjo nuo 44 proc. iki 49 proc. [7]. Lietuvos statistikos departamento Duomenų fondo duomenimis, akušerinių-chirurginių operacijų skaičius 100 000 moterų

2005–2010 m. laikotarpiu Lietuvoje išaugo nuo 1 412 iki 1 648,1 [8], cezario pjūvio operacijų skaičius tuo pačiu tiriamuoju laikotarpiu išaugo nuo 5 586 iki 6 239 [8], o abortų skaičius sumažėjo nuo 9 972 iki 4 735 [8]. Tiek pasaulyje, tiek Lietuvoje stebimos panašios atliekamų akušerinių operacijų ir intervencijų tendencijos. Įsidėmėtina tai, kad, Lietuvos statistikos departamento Duomenų fondo duomenimis, tiriamuoju laikotarpiu Lietuvos gyventojų skaičius nuolat mažėjo, nors atliekamų akušerinių procedūrų skaičius ar cezario pjūvio operacijų skaičius augo.

Iš pateiktų statistinių duomenų galima daryti išvadą, jog didėjantis atliekamų akušerinių intervencijų skaičius didina intrauterininių sąaugų susidarymo riziką, todėl ši tema tampa vis aktualesnė.

Šiame straipsnyje norima pristatyti ne tik Ašermano sindromo klinikinį atvejį, bet ir apžvelgti mokslinę literatūrą apie šio sindromo etiologiją, klasifikaciją, diagnostiką ir šiuolaikinio gydymo principus bei ateities gydymo galimybes, taip pat aptarti moterų reprodukcinę sveikatą po Ašermano sindromo gydymo.

Klinikinio atvejo aprašymas

30 metų pacientė planine tvarka kreipėsi į VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų gydytoją akušerį-ginekologą dėl nevaisingumo, kurio trukmė buvo 2 metai.

Gyvenimo anamnezė: lėtinėmis ligomis nesirgo.

Ginekologinė anamnezė: mėnesinės prasidėjo nuo 12 metų. Mėnesinių ciklas buvo reguliarus (trukmė –

5/28). Mėnesinės reguliarios, neskausmingos, kraujavimas vidutinio gausumo. Nėštumo pastaruosius dvejus metus nevensė ir kontraceptinių priemonių nevartojo. Ginekologines ligas neigė. Prieš dvejus metus pacientei buvo atliktas 8 savaitių trukmės nėštumo nutraukimas.

Bendroji būklė objektyvaus ištyrimo metu: kvėpavimo bei širdies ir kraujagyslių funkcija nesutrikusi. KMI – 20.

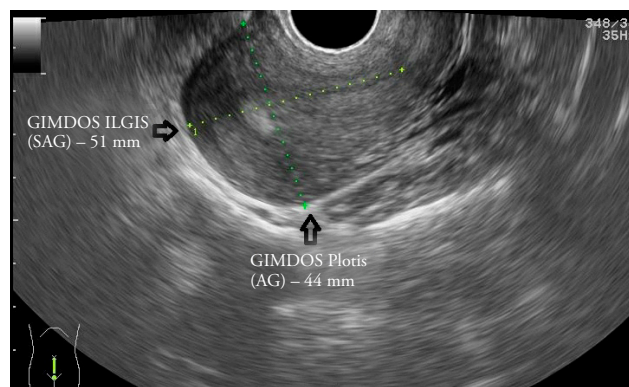
Specialioji būklė objektyvaus ištyrimo metu: Makštinis tyrimas: išoriniai lytiniai organai ir makštis – be matomos patologijos. Gimdos kaklelis epitelizuotas, uždaras. Gimda palpuojant normos dydžio, gimdos priedai – be patologijos.

Transvaginalinis ultragarsinis tyrimas (atliktas pirmoje mėnesinių ciklo pusėje): gimdos kūno padėtis – *anteversio* ir *anteflexio*, gimdos ilgis (SAG) – 51 mm, gimdos plotis (AP) – 44 mm (1 pav). Miometriumo patologijos nestebėta. Išmatuotas endometriumo storis – 5 mm, endometriumo struktūra be pakitimų. Dešinioji kiaušidė – 40×16 mm dydžio, folikulinės struktūros, patologinių pakitimų nestebėta (2 pav). Kairioji kiaušidė – 29×20 mm dydžio, patologinių pakitimų nestebėta (3 pav). Laisvo skysčio ir papildomų darinių mažojo dubens srityje nenustatyta.

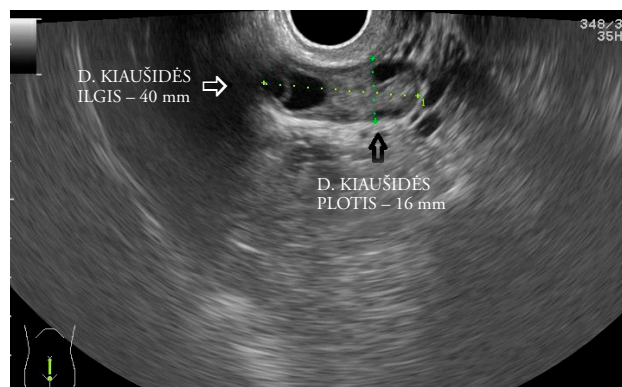
Hydrosonografija – gimdos ertmėje buvo rasta intrauterininių sąaugų (4 pav).

HyFoSy (angl. *Hysterosalpingo Foam Sonography*) – histerosalpingosonoskopija – abu kiaušintakiai buvo pratekami, po procedūros nustatytas kontrastas ir apie kiaušides, ir už gimdos.

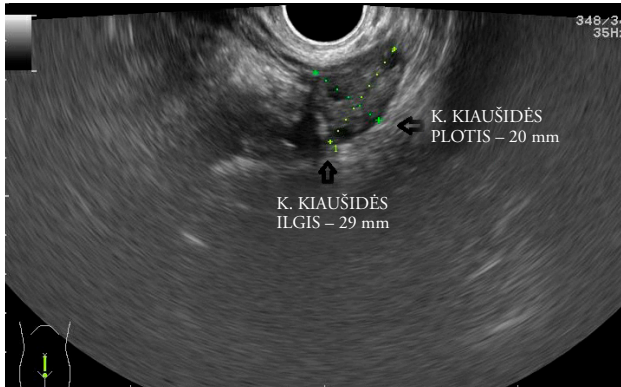
Įvertinus pacientės anamnezę, klinikiškus, objektyvios apžiūros ir instrumentinių tyrimų duomenis,



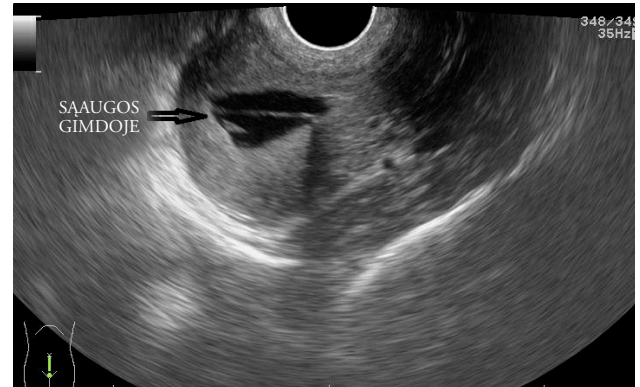
1 pav. Transvaginalinis ultragarsinis tyrimas – gimdos vaizdas



2 pav. Transvaginalinis ultragarsinis tyrimas – dešinioji kiaušidė



3 pav. Transvaginalinis ultragarsinis tyrimas – kairioji kiaušidė



4 pav. Hidrosonografijos tyrimas – sąaugos gimdos ertmėje

nustatyta klinikinė diagnozė: moters nevaisingumas, intrauterininės sąaugos.

Ligonei planine tvarka buvo atlikta histeroskopija, pašalintos intrauterininės sąaugos.

Pirmą parą po operacijos pacientė išleista į namus patenkinamos būklės.

Praėjus dviem mėnesiams po operacijos pacientei nustatytas nėštumas (moteris konsultuota gydytojo akušerio-ginekologo). Pacientės nėštumo eiga buvo sklandi, nėštumo metu moteris lėtinėmis ligomis nesirgo, intrauterininė vaisiaus būklė buvo gera (ultragarsinis vaisiaus tyrimas buvo atliktas 18, 34 ir 38 nėštumo savaitė).

Pacientė atvyko į VULSK Akušerijos skyriaus priėmimo kambarį, esant reguliariai gimdymo veiklai, suėjus 41 nėštumo savaitei. Gimdos kakleliui atsivėrus 10 cm, nutekėjus vaisiaus vandenims (bevandenis laikotarpis buvo 7 val. 32 min), atlikta cezario pjūvio operacija dėl vaisiaus galvos ir moters dubens disproporcijos (dėl netaisyklingos vaisiaus galvos padėties gimdymo metu).

Operacijos metu gimė gyvas, vyriškos lyties 3 680 g masės ir 52 cm ūgio naujagimis, pagal Apgar balų skalę įvertintas 9/10 balų. Užpakaliniai vaisiaus vandenys buvo bespalviai. Virkštelės ilgis – 60 cm. Virkštelės arterijos kraujo pH – 7,23.

Placentinis laikotarpis buvo aktyvus – skirta 5VV Oksitocino tirpalo intraveninė infuzija. Placenta buvo pašalinta už virkštelės, placentos prisitvirtinimo vieta buvo priekinėje gimdos sienoje. Apžiūrint kiaušides ir kitus pilvo organus patologinių pakitimų nebuvo nu-

statyta. Operacijos metu pacientė neteko apie 700 ml kraujo. Laikotarpis po operacijos sklandus. Moteris su naujagimiui išrašyta į namus trečią parą po operacijos.

Mokslinės literatūros paieška

Mokslinės literatūros paieška atlikta anglų kalba elektroninėje *PubMed* sistemoje naudojant *Medical Subject Headings* (MeSH), vartojant paieškos žodžius „asherman syndrome“, „fritsch syndrome“, „intrauterine adhesions“. Iš mokslinės literatūros šaltinių atrinktos temą atitinkančios mokslinių tyrimų apžvalgos ir klinikiniai atvejai, publikuoti anglų kalba. Iš viso mokslinės literatūros apžvalgai panaudoti 69 literatūros šaltiniai, publikuoti iki 2017 m. sausio mėn.

Etiologija

Gimdos ertmės sąaugų susiformavimas yra siejamas su konkrečiais etiologiniais veiksniais.

Dažniausia priežastis – moters lytinių organų chirurginė intervencija. 2015 m. Olandijoje atlikto retrospektyvinio tyrimo, apėmusio 10 metų laikotarpio analizę, duomenimis, 99,8 proc. atvejų sąaugos gimdos ertmėje susidaro dėl gimdoje atliekamų procedūrų, susijusių su nėštumu [9–10]: gimdos abrazijs, diagnostavus dalinį savaiminį persileidimą [10–16] ar atliekant nėštumo nutraukimą [1, 10, 12, 14, 16–17], taip pat šalinant placentos audinio likučius iš gimdos ertmės po gimdymo [12, 14, 16, 18–23]. Ašermano sindromo etiologijoje svarbios ir chirurginės operacijos: nustatytas

statistiškai reikšmingas ryšys tarp intrauterininių sąaugų susidarymo ir atliktos cezario pjūvio operacijos [10, 14, 24], kraujavimo po gimdymo gydymo perrišant gimdą kompresinėmis siūlėmis [25–28]) ar atliekant gimdos arterijos embolizaciją [25, 27, 29–30]. Nustatyta, kad tiek laparotominė [12, 31], tiek laparoskopinė mio-mektomija [12] gali turėti įtakos jungiamojo audinio formavimuisi gimdos ertmėje.

Vienas iš Ašermano sindromo etiologinių veiksnių yra ir infekcija – intrauterininė tuberkuliozė [14, 32], uždegiminė dubens liga [16] ar endometritas po gimdymo [10, 16].

Išsivysčiusiose šalyse intrauterininių sąaugų dažnai atsiranda po mažojo dubens radioterapijos, sergant onkologinėmis ligomis [9, 16, 33]. Besivystančiose pasaulio šalyse sąaugų radimasi lemia paplitęs pavilgų, išmirkytų valgomosios druskos tirpale, naudojimas siekiant paskatinti ir pagreitinti gimdos susitraukimą [9, 11, 34].

Iš pateiktų duomenų akivaizdu, kad etiologinių veiksnių, lemiančių intrauterininių sąaugų susiformavimą, spektras yra neįprastai platus ir dažniausiai sietinas su tiesioginiu endometriumo sužalojimu – gimdos ertmės abrazijs, cezario pjūvio operacija, kompresinių siūlių technika ir kt. Nuosekli ginekologinė ir akušerinė anamnezė yra ypač svarbi įtariant intrauterines sąaugas ar Ašermano sindromą.

Nagrįnėjamu klinikiu atveju pagrindinis etiologinis veiksnys, lėmęs intrauterininių sąaugų išsivystymą, ma-

noma, galėjo būti 2014 m. atliktas 8 savaičių trukmės nėštumo nutraukimas, atliekant gimdos abrazijsą.

Klasifikacija

Diagnozavus intrauterines sąaugas, turi būti įvertintas šių sąaugų išplitimas ir jų įtaka moters vaisingumui. Tai gi reikalinga tiksli intrauterininių sąaugų klasifikacija, kurioje šios sąaugos būtų išsamiai aprašytos. Tai leistų pasiekti geriausių gydymo rezultatų ir įvertinti moters vaisingumo ateities galimybes.

Pirmieji, sukūrę intrauterininių sąaugų klasifikaciją, buvo R. Toaff'as ir S. Ballas'as [35], kurie 1978 m. intrauterines sąaugas suskirstė pagal histerosalpingografinio tyrimo rezultatus (1 lentelė). Jie tyrė, ar, siekiant nustatyti sąaugų išplitimo laipsnį, sąaugų išplitimas yra vienintelis lemiamas veiksnys, ir siekė įvertinti, ar sąaugų lokalizacija taip pat gali turėti įtakos [35].

Tais pačiais metais C. M. March'as ir kt. [36] intrauterines sąaugas pirmą kartą suskirstė pagal histeroskopijos rezultatus (2 lentelė).

Amerikos vaisingumo asociacijos (anlg. *American Fertility Society*) 1988 m. sukurta klasifikacija apėmė tris aspektus: sąaugų išplitimo laipsnį gimdos ertmėje, sąaugų pataloginį pobūdį ir menstruacijų pobūdį [37]. Šioje klasifikacijoje panaudoti tiek tiesioginiai (gauti histeroskopijos metu), tiek netiesioginiai (gauti histerosalpingografijos metu) rezultatai (3 lentelė) [37], kurie ankstesnėse klasifikacijose buvo nagrinėti atskirai. Nustatyta, kad intrauteri-

1 lentelė. R. Toaff'o ir S. Ballas'o klasifikacija (1978 m.)

I tipas	Kiaušintakių angų spindžio susiaurėjimas, be sąaugų gimdos kūno ertmėje.
II tipas	Kiaušintakių angų spindžio nepraeinamumas, be sąaugų gimdos kūno ertmėje.
III tipas	Pavienės sąaugos gimdos sąsmaukos srityje, kiaušintakių angos atviros.
IV tipas	Vientisa sąauga gimdos sąsmaukos srityje, dalijanti gimdos ertmę į viršutinį ir apatinį aukštus, kiaušintakių angos atviros.
V tipas	Kiaušintakių angų susiaurėjimas su sąaugomis gimdos ertmėje.

2 lentelė. C. M. March'o ir kt. klasifikacija (1978 m.)

Lengvo laipsnio	Sąaugos užima mažiau negu $\frac{1}{4}$ gimdos ertmės, kiaušintakių angos ir gimdos dugnas neįtrauktas į procesą.
Vidutinio laipsnio	Sąaugos užima nuo $\frac{1}{4}$ iki $\frac{3}{4}$ gimdos ertmės, kiaušintakių angos ir gimdos dugnas įtrauktas į procesą, tačiau gimdos sienelės dar nėra suaugusios sąaugomis.
Sunkaus laipsnio	Sąaugos užima daugiau negu $\frac{3}{4}$ gimdos ertmės, abiejų kiaušintakių angų nepraeinamumas, gimdos sienelės suaugusios sąaugomis.

3 lentelė. Amerikos vaisingumo asociacijos (angl. *American Fertility Society*) klasifikacija (1988 m.)

Klasifikacija	Būklė		
	<1/3 1 taškas	1/3–2/3 2 taškai	>2/3 3 taškai
Gimdos ertmė įtraukta į procesą			
Intrauterinių sąaugų patologinis pobūdis	Plėvelių pobūdis 1 taškas	Plėvelių pobūdis, bet jos standžios 2 taškai	Standus pobūdis 3 taškai
Menstruacijų pobūdis	Normalios 0 taškų	Hipomenorėja 2 taškai	Amenorėja 4 taškai
Prognostinė klasifikacija			
I stadija (lengva būklė)	1–4 taškai		
II stadija (vidutinio sunkumo būklė)	5–8 taškai		
III stadija (sunki būklė)	9–12 taškų		

4 lentelė. A. L. Nasr'o ir kt. klasifikacija (2000 m.)

Radiniai histeroskopijos metu		Taškų suma
Gimdos sąsmaukos fibrozė		2
Plėvelių pobūdžio sąaugos	>50 % gimdos ertmės	1
	<50 % gimdos ertmės	2
Standžios sąaugos	Viena sąauga	2
	Dauginės sąaugos	4
Kiaušintakių angų spindžiai	Vizualizuojami abipus	0
	Vizualizuojamas tik vienas spindis	2
	Nevizualizuojamos angos abipus	4
Tubulinės struktūros gimdos ertmėje		6
<i>Menstruacijų pobūdis</i>	Norma	0
	Hipomenorėja	4
	Amenorėja	8
<i>Reprodukcinis pobūdis</i>	Teigiama akušerinė anamnezė	0
	Pasikartojantis savaiminis nėštumo nutrūkimas	2
	Nevaisingumas	4
<i>Sunkumo laipsnis (taškų suma)</i>	Lengvas	0–4
	Vidutinio sunkumo	5–10
	Sunkus	11–22

ninės sąaugos dažniausiai susidaro gimdos dugno srityje, o tai, tikėtina, ir lemia vaisingumo sutrikimus [37].

2000 m. A. L. Nasr'o ir kt. [38] pateikta klasifikacija (4 lentelė) yra inovatyviausia, kadangi joje nagrinėjamas ne tik menstruacijų pobūdis, bet ir moters reprodukcinės galimybės. Abu aspektai derinami su histeroskopiniais radiniais [38]. Vertinant šiuos mokslinius duomenis, klinikinė Ašermano sindromo raiška yra daug svarbesnė negu histeroskopijos metu rastas intrauterinių sąaugų išplitimas [38].

Nors nė viena klasifikacija nelemia gydymo taktikos pasirinkimo, jos leidžia numatyti gydymo proceso sun-

kumus ir komplikacijų riziką. Svarbiausia, tai padeda įvertinti pacientės vaisingumą ir pastojimo galimybes po Ašermano sindromo gydymo [39].

Šiame straipsnyje nebuvo naudojamosi nė viena iš pateiktų klasifikacijų, tačiau vertinant klinikinius simptomus ir rezultatus, gautus atlikus hidrosonografiją ir histerosalpingosonoskopiją bei histeroskopiją, galima teigti, kad aprašomu klinikiu atveju intrauterinių sąaugų išplitimas galėtų būti III tipo pagal R. Toaff'o ir S. Ballas'o klasifikaciją [35], lengvo laipsnio pagal C. M. March'o ir kt. klasifikaciją [36], I stadijos pagal Amerikos vaisingumo asociacijos (angl. *American Fer-*

tility Society) klasifikaciją [37] bei vidutinio sunkumo pagal A. L. Nasr'o ir kt. klasifikaciją [38].

Diagnostika

Ašermano sindromo diagnostika: transvaginalinė echoskopija ar hidrosonografija, histerosalpingografija ar histerosalpingosonoskopija bei histeroskopija. Šie tyrimai nėra lygiavertiniai vienas kitam, tačiau jie papildo vienas kitą, suteikdami skirtingos informacijos, todėl reikalingi siekiant tiksliai nustatyti ir patvirtinti diagnozę.

Transvaginalinis dviejų dimensijų (2D) ultragarsinis tyrimas leidžia įvertinti kiaušides, kiaušintakius bei gimdos sienelę ir ertmę realiu laiku. Šis tyrimas yra nebrangus ir neturi jonizuojančio poveikio [40]. Vis dėlto siekiant dar tiksliau įvertinti gimdos ertmę, ypač įtariant intrauterinines sąaugas, 2013 m. M. Sato, K. Kanenishi'io, M. Ito, H. Tanaka'os publikacijoje rekomenduojama naudoti trijų dimensijų (3D) ultragarsinį tyrimą [41–42], nes taip galima įvertinti erdvinį visų gimdos segmentų vaizdą realiaame laike, o tyrimo jautrumas siekia 100 proc. [42]. Jeigu galimybių atlikti 3D transvaginalinį ultragarsinį tyrimą nėra, o endometriumiui įvertinti reikalingas tikslesnis tyrimas, autoriai kaip alternatyvą siūlo transvaginalinę hidrosonografiją [43–44]. Atliekant šį tyrimą 2D ultragarsinio tyrimo kontrolės metu į gimdos ertmę suleidžiamas sterilus fiziologinis tirpalas – tai padeda geriau įvertinti endometriumo sluoksnį ir gimdos ertmės patologiją. M. A. Guven'o, T. Bese ir F. Demirkiran'o 2004 m. duomenimis, palyginti su įprastu 2D transvaginaliu ultragarsiniu tyrimu, hidrosonografija yra jautresnė ir specifiškesnė nustatant endometriumo patologiją ir turi mažesnę teigiamai neigiamų rezultatų dažnį [44].

Histerosalpingografija suteikia informacijos apie kiaušintakių praeinamumą, o pagal tai, kaip kontrastinė medžiaga užpildo gimdos ertmę, galima gauti informacijos ir apie gimdos ertmės patologiją (sąaugas, polipus ir kt.) [17, 30, 40, 45]. Vis dėlto šis vaizdinis tyrimas neduoda pakankamai informacijos, siekiant įvertinti apatinį gimdos segmentą. Negalima pamiršti ir alerginės reakcijos rizikos, naudojant kontrastinę medžiagą tyrimo metu [40]. Taigi, kaip alternatyvą histerosalpingografijai, patariama atlikti histerosalpingosonoskopiją (HyFoSy) (*angl. Hysterosalpingo foam sonography*) [46–47]. Šio tyrimo metu nenaudojama jonizuojančioji

spinduliuotė, todėl pacientės nereikia specialiai siųsti atlikti tyrimą – gydytojas akušeris-ginekologas jį gali atlikti savo kabinete [46].

2014 m. K. Dreyer, R. Out, P. G. Hompes'as ir kt. mokslininkai palygino abiejų procedūrų – histerosalpingografijos ir histerosalpingosonoskopijos – metu pacientei sukeliama skausmą. Atliekant tyrimą jaučiamas skausmas buvo vertinamas pagal VAS skausmo skalę. Nustatyta, kad histerosalpingosonoskopijos metu pacientės patiria vidutiniškai 2,1 balų skausmą, histerosalpingografijos metu – 4,2 balų skausmą [47]. Analizuojant rezultatus taip pat nustatyta, kad histerosalpingosonoskopija trunka vidutiniškai 5 minutes, histerosalpingografija – 12,5 minučių [47]. Taigi atliekant histerosalpingosonoskopiją galima efektyviau, greičiau ir pacientei sukeliama mažiau nemalonių pojūčių įvertinti gimdos ertmės patologiją ir kiaušintakių praeinamumą realiu laiku.

Intrauterininių sąaugų ir Ašermano sindromo diagnostikos „auksinis standartas“ yra histeroskopija. Šis tyrimas geriausiai leidžia įvertinti gimdos ertmės ir endometriumo patologiją [1, 17, 20–21], vaizdas yra matomas realiu laiku [25]. Siekiant pagerinti ankstyvą intrauterininių sąaugų diagnostiką, 2011 m. paskelbtoje E. Cogendez, Z. N. Dolgun, I. Sanverdi mokslinėje publikacijoje histeroskopija rekomenduojama kiekvienai pacientei, kuriai praecityje buvo atliktas gimdos ertmės kiuretažas [48].

Atsižvelgiant į pacientės anamnezės duomenis bei nusiskundimus ir įtariant sąaugas gimdos ertmėje ar Ašermano sindromą, privaloma pacientę išsamiai iširti vaizdiniais tyrimais – siekiant įvertinti gimdos sienelę, gimdos priedus, gimdos ertmę ir kiaušintakių praeinamumą.

Nagrinėjamu klinikinio atveju pacientei, kaip ir rekomenduojama moksliniuose tyrimuose, buvo atliktas 2D transvaginalinis ultragarsinis tyrimas, kurio metu intrauterininių sąaugų nebuvo nustatyta. Diagnozei patikslinti atlikta hidrosonografija ir histerosalpingosonoskopija (HyFoSy), kurių metu diagnozuotos intrauterinės sąaugos, bei histeroskopija, siekiant nustatyti galutinę diagnozę.

Gydymas

Pagrindiniai reikalavimai gydant intrauterinines sąaugas ir Ašermano sindromą:

- 1) atstatyti gimdos ertmės vientisumą ir endometriumą į anatomiškai normalų dydį;
- 2) atkurti reguliarų menstruacinį ciklą;
- 3) atstatyti moters vaisingumą [16, 49].

Intrauterinių sąaugų ir Ašermano sindromo gydymo etapai:

- 1) diagnostinė histeroskopija, siekiant įvertinti gimdos ertmės anatomiją realiu laiku [18];
- 2) histeroskopinė intrauterinių sąaugų adheziolizė [1, 12, 15, 18, 20, 21, 25, 30, 49–57] ir profilaktinės priemonės – balioninio kateterio [18, 25, 50, 58] ar varinės intrauterinės spiralės įvedimas į gimdos ertmę [20–21, 58], hialurono rūgšties gelio [14, 18, 25, 58] ar SprayGel'io vartojimas [1], siekiant išlaikyti atkurta „laisvą“ gimdos ertmę;
- 3) pooperacinė hormonų terapija [18, 20, 25, 50, 54, 58], siekiant paskatinti endometriumo proliferaciją ir reepitelizaciją; balioninio kateterio ar varinės intrauterinės spiralės pašalinimas (jei bent vienas iš jų buvo įvestas į gimdą histeroskopinės operacijos metu) ir pakartotinė pooperacinė histeroskopija praėjus 1–2 mėnesiui po operacijos, siekiant įvertinti gydymo rezultatus;
- 4) pagalbini apvaisinimas – jei pacientė yra vaisingo amžiaus, nori pastoti ir negali pastoti natūraliai [18].

Histeroskopija – operacija, skirta ne tik diagnozuoti, bet ir gydyti intrauterines sąaugas, todėl ji laikoma Ašermano sindromo ir intrauterinių sąaugų „auksiniu diagnostikos ir gydymo standartu“ [9]. Vaizdas yra matomas realiu laiku, todėl dažnai naudojamas „pamatei ir išgydei“ principas [25], procedūra yra saugi ir efektyvi [51]. Vis dėlto 2015 m. M. M. Hanstede, E. van der Meij, L. Goedemans atliktoje Ašermano sindromo 10 metų gydymo rezultatų apžvalgoje (moksliniame tyrime dalyvavo 638 pacientės) teigiama, kad po pirmosios histeroskopinės adheziolizės sąaugos atsinaujina ~19,7 proc. moterų [10], 2010 m. K. K. Roy, J. Baruah, J. B. Sharma'os mokslinio tyrimo duomenimis – 13 proc. moterų [51]. Taigi reikalinga antroji pakartotinė gydomoji histeroskopinė adheziolizė [56]. Po jos, kaip rodo atlikti tyrimai, sąaugos atsinaujina net 29,8 proc. moterų [10]. Pakartotinių histeroskopinių adheziolizių skaičius dažniausiai koreliuoja su diagnozuotų intrauterinių sąaugų laipsniu ir išplitimu [59]. Kuo didesnis diagnozuotų intrauterinių sąaugų

laipsnis, tuo didesnė šių sąaugų atsinaujinimo tikimybė net ir atlikus gydomąją procedūrą [59]. Todėl operacijų (histeroskopinių adheziolizių) skaičius nėra ribojamas ir priklauso nuo keliamo gydymo tikslo, kuris dažniausiai sietinas su moters amžiumi. Teigiama, kad moterims iki 35 metų, kurios nori pastoti, histeroskopija turėtų būti atliekama tiek kartų, kol bus atkurta normali gimdos ertmė [56, 60]; moterims, vyresnėms negu 35 metai, gydymo tikslas turėtų būti reguliaraus menstruacinio ciklo atkūrimas, o pastojimo galimybės turėtų būti vertinamos individualiai ir kritiškai [56, 60].

Ašermano sindromo gydymo iššūkiu tampa išlaikyti histeroskopinės adheziolizės metu atkurta gimdos ertmė. Šiuo tikslu gali būti vartojamos pagalbinės prevencinės priemonės: intrauterinis balioninis kateteris, varinė intrauterinė spiralė, hialurono rūgšties gelis ar SprayGel'is. Daugiausiai duomenų pateikta 2013 m. X. Lin, M. Wei, T. C. Li, Q. Huang'o atliktoje mokslinėje studijoje, kurioje tirtos 107 moterys. Šioje studijoje visų trijų minėtų pagalbinių priemonių veiksmingumas lygintas su kontroline grupe, t. y. su pacientėmis, kurioms operacijos metu nebuvo naudota jokia prevencinė priemonė [58]. Lyginant visų keturių grupių rezultatus, nustatyta, kad statistiškai patikimai kartotinių sąaugų atsiradimą sumažina intrauterinis balioninis kateteris ir intrauterinė kontracetinė spiralė [58]. Palyginus šių abiejų pagalbinių prevencinių priemonių rezultatus buvo matyti, kad, palyginti su intrauterine spirale, intrauterinio balioninio kateterio statistiškai reikšmingas patikimumas yra didesnis [58]. Trečioje vietoje pagal rezultatyvumą minimas hialurono rūgšties gelio panaudojimas, ketvirta liko kontrolinė grupė (kai nebuvo vartotos jokios pagalbinės prevencinės priemonės) [58]. Mokslinio tyrimo autoriai teigia, kad svarbu atsižvelgti į intrauterinio balioninio kateterio ir intrauterinės varinės spiralės laikymo trukmės skirtumus [58]. Varinę intrauterinę spiralę patariama pašalinti iš gimdos ertmės praėjus dviem mėnesiams po operacijos, intrauterinį balioninį kateterį – po savaitės. Kateterio išorinis galas kontaktuoja su išore, todėl ilgiau laikant kateterį didėja infekcijos rizika, kuri gali pabloginti gijimo procesą [58]. 2004 m. australų studijoje aprašytas klinikinis atvejis, kai, pašalinus intrauterines sąaugas histeroskopijos metodu, į gimdos ertmę buvo suleista specialios medžiagos – SprayGel'io, kol gimdos ertmė prisipildė

ir skystis retrogradiškai ištekėjo pro kiaušintakių angas [61]. SprayGel'is – dviejų skystų medžiagų mišinys, kuris, suleidus jį į gimdos ertmę, tampa tąsia mase, padengia ir spaudžia gimdos sienes, taip apsaugodamas nuo kartotinio jungiamojo audinio formavimosi [61]. Vis dėlto po ilgalaikio stebėjimo nustatytas nepakankamas gelio veikimas ir šiuo metu atliekami tolesni moksliniai tyrimai siekiant šią priemonę pagerinti [61].

Atkūrus gimdos ertmę, siekiama atkurti endometriumo funkciją – naudojama pakaitinė hormonų terapija [15, 18, 20, 25, 50, 54, 58]. Rekomenduojama skirti estrogenų (skiriama po 2,5 mg estrogenų preparatų gerti 25 dienas po operacijos [15, 20]). Po šio laikotarpio nuo 5 iki 10 dienų [58] dar skiriama vartoti estrogeno ir medroksiprogesterono acetato kombinacija – atitinkamai 2,5 mg ir 10 mg [15, 20, 54]. Šis hormonų derinys statistiškai patikimai pagerina ir pagreitina endometriumo regeneraciją bei sugrąžina reguliarų menstruacinį ciklą [54].

Galima daryti išvadą, kad siektinas Ašermano sindromo gydymo rezultatas – sugrąžintas vaisingumas – tikėtinas tik įvykdžius pirmuosius du gydymo etapus. Susiduriama su problema, kaip išlaikyti atkurtą „laisvą“ gimdos ertmę ir normalų endometriumo storį.

Nagrinėjamu klinikinio atveju tuo pačiu metu buvo atlikta tiek diagnostinė, tiek gydomoji histeroskopija, siekiant atkurti gimdos ertmę. Pagalbinės priemonės, siekiant išlaikyti atkurtą gimdos ertmę, nebuvo panaudotos. Pagalbinė hormonų terapija po operacijos nebuvo paskirta. Pacientė sėkmingai pastojo natūraliai, praėjus dviem mėnesiams po operacijos.

Ateities gydymo galimybės

Ašermano sindromo gydymas kelia daug iššūkių, todėl šiuo metu „auksiniam gydymo standartui“ bei hormoninei terapijai po chirurginio gydymo ieškoma alternatyvų. 2014 ir 2015 m. pasirodė pirmosios mokslinės publikacijos, tiriančios galimybę atkurti endometriumo vientisumą panaudojant žmogaus kamienines ląsteles. Moksliniai tyrimai buvo atliekami su pelių patelėmis, kurioms buvo sukeliama endometriumo fibrozė [62–66]. Kamieninės ląstelės imtos iš žmogaus kaulų čiulpų [62, 65–66], riebalinio audinio [64] ar burnos gleivinės epitelio [63]. Vėliau vykdyta kamieninių ląstelių transplantacija – kamieninės ląstelės tiesiogiai

įvedamos į gimdą ir tikslingai implantuojamos endometriumo fibrozės vietoje [62–66]. Atliekant pakartotines endometriumo biopsijas po kamieninių ląstelių transplantacijos, vertintas kamieninių ląstelių augimas ir diferenciacija. Visuose moksliniuose tyrimuose šios procedūros rezultatai vertinami teigiamai – nustatytas endometriumo fibrozės sumažėjimas [62–66]. 2014 m. I. Cervelló, C. Gil-Sanchis moksliniame tyrime taip pat buvo tirta pastojimo galimybė po kaulų čiulpų kamieninių ląstelių transplantacijos į gimdos ertmę – 9 iš 10 pelių pastojo, o kontrolinėje grupėje, kurioje nebuvo atlikta kamieninių ląstelių transplantacija, pastojo tik 3 pelės iš 10 [65]. Šie mokslinių tyrimų rezultatai nekelia abejonės, kad kamieninių ląstelių transplantacija į gimdos ertmę yra tikėtinas ateities gydymo metodas, įgalinantis išvengti chirurginės intervencijos ir gebantis pagerinti vaisingumo galimybes. Vis dėlto šiuo aspektu reiktų daugiau mokslinių tyrimų.

Vaisingumas ir nėštumo eiga po gydymo

Kaip jau buvo minėta, Ašermano sindromo gydymo tikslas, ypač svarbus vaisingo amžiaus moterims, yra vaisingumo atkūrimas ir, jei reikalinga, *in vitro* fertilizacija (pagalbinis apvaisinimas). Ašermano sindromo gydymo sėkmę galima vertinti pagal spontaninio pastojimo tikimybę bei vaisiaus išnešiojimo galimybes ir naujagimio gimimą.

2012 m. H. Fernandez'o, S. Peyrelevalde, G. Legendre'ės mokslinėje studijoje aprašytas tyrimas, kuriame dalyvavo 23 moterys. Tiriamosioms buvo atliktas minėtas pakopinis gydymas. Pastojo 40,9 proc. moterų, iš jų 88,9 proc. – spontaniškai. Vidutinis pastojimo laikas – 10,5 mėnesių po operacijos [60]. 2011 m. K. K. Roy, J. Baruah, J. B. Sharma'os ir kt. studijoje buvo tirtos 89 moterys, iš kurių natūraliai pastojo 40,9 proc. moterų, o pastojimo laikas buvo 12,8 mėnesių [51]. Šioje studijoje taip pat minima, kad pastojimo tikimybė statistiškai reikšmingai priklauso nuo moters amžiaus. Moterims, jaunesnėms negu 35 metai, palyginti su vyresnėmis negu 35 metai moterimis, yra didesnė tikimybė pastoti [51, 56]. 2008 m. D. Yu, T. Ch. Li, E. Xia studijoje nurodoma, kad 87,2 proc. moterų spontaniškai pastojo per 2 metus po gydymo [59]. 2007 m. A. Thomson'o, J. Abbott'o, A. Kingston studijos duomenimis, spontaninio pastojimo laikotarpis buvo 9 mėnesiai [16].

Vienareikšmių duomenų mokslinėje literatūroje nėra, tačiau įsidėmėtina, kad natūralaus pastojimo tikimybė po intrauterininių sąaugų gydymo yra dveji metai.

Rezultatų įvairumą gali lemti skirtingos priežastys. 2008 m. S. T. Lo, P. Ramsay, R. Pierson'o studijoje nustatytas statistškai reikšmingas ryšys tarp pastojimo ir menstruacijų pobūdžio, atkūrus anatomicai normalią gimdos ertmę [5]. Moterys, kurioms po gydymo išliko hipomenorėja ar amenorėja, turėjo daug mažesnę galimybę spontaniškai pastoti negu moterys, kurioms menstruacinis ciklas tapo normalus iš karto po gydymo [5]. Taip pat nustatytas statistškai patikimas ryšys, kad mažesnę tikimybę spontaniškai pastoti turėjo moterys, kurioms diagnozuotas pakartotinių sąaugų išsivystymas [5]. 2012 m. N. Malhotra'os, A. Bahadur, M. Kalai-vani, S. Mittal studijoje iškelta hipotezė, kad, esant intrauterininėms sąaugoms, blogėja ir endometriumo kraujotaka, nes endometriumo sluoksnis suplonėja ir endometriumas palaiptai pakeičiamas fibroziniu audiniu [67]. Nors lyginant endometriumo storį prieš operaciją ir po jos matyti, jog gydymas turėjo teigiamą efektą ir endometriumo sluoksnis padidėjo, kraujotaka išliko nepakitusi [67]. Manoma, kad tai ir gali lemti sumažėjusį endometriumo imlumą (prieinamumą) embriono implantacijai pooperaciniu laikotarpiu [67].

Minėtina mokslinė publikacija, kurioje, kaip sprendimo būdas moterims, kurioms po Ašermano sindromo gydymo bandymas pastoti spontaniškai yra nesėkmingas, siūloma atlikti *in vitro* fertilizaciją prieš tai kartojant endometriumo biopsijas skirtingais menstruacinio ciklo laikotarpiais (8, 12 ir 21 dienomis) [52]. Taip nustatomas funkciškai geriausias endometriumas ir pagerinama *in vitro* fertilizacijos sėkmės tikimybė [52].

Pabrėžtina, kad nėštumą po Ašermano sindromo gydymo yra būtina laikyti didelės rizikos nėštumu [18, 49, 51–52, 59, 68–69], nes jis sietinas su padidėjusiu komp-

likacijų dažniu – netaisyklingu placentos tvirtinimusi (placentos pirmeiga, placentos atšoka ir kt.) [9, 49, 51, 59, 68–69], priešlaikiniu vaisiaus dangalų plyšimu [68], netaisyklinga vaisiaus padėtimi ir padidėjusia gimdymo, atliekant Cezario pjūvio operaciją, rizika [52, 68], kraujavimo po gimdymo [51–52, 69] ar spontaninio persileidimo rizika [59]. Nėščiąsias būtina atidžiai stebėti visą nėštumo laikotarpį, taip pat perspėti, kad atsiradus bet kokiems nusiskundimams nėščioji nedelsdama kreiptųsi į artimiausią gydymo įstaigą.

Gdytojui akušeriui-ginekologui būtina suprasti, kad Ašermano sindromo gydymas yra ilgas ir daug kantrybės reikalaujantis procesas. Apie tai būtina informuoti pacientę, ypač jei tai yra vaisingo amžiaus moteris, norinti pastoti.

Šiame straipsnyje nagrinėjama klinikiu atveju pacientė natūraliai pastojo praėjus dviems mėnesiams po gydymo, o nėštumas buvo vertintas kaip didelės rizikos.

Išvados

1. Dažniausia intrauterininių sąaugų ir Ašermano sindromo atsiradimo priežastis yra tiesioginis endometriumo sluoksnio pažeidimas akušerinių ir ginekologinių intervencijų ir operacijų metu.
2. Histeroskopija yra auksinis intrauterininių sąaugų diagnostikos ir gydymo standartas.
3. Pagrindinis intrauterininių sąaugų ir Ašermano sindromo gydymo tikslas reprodukcinio amžiaus pacientei – savaiminis ar pagalbinis pastojimas.
4. Nėštumas po Ašermano sindromo gydymo turi būti vertinamas kaip didelės rizikos nėštumas.
5. Kamieninių ląstelių transplantacija į gimdos ertmę, siekiant atkurti endometriumo funkciją, gali būti sėkmingas intrauterininių sąaugų ir Ašermano sindromo gydymo metodas ateityje.

LITERATŪRA

1. Abbott J, Thomson A, Vancaillie T. SprayGel™ following surgery for Asherman's syndrome may improve pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24(6): 710–711.
2. Cedars MI, Adeleye A. Intrauterine adhesions: Clinical manifestation and diagnosis. [Internet]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/intrauterine-adhesions>
3. Conforti A, Alviggi C, Mollo A, De Placido G, Magos A.

The management of Asherman syndrome: a review of literature. *Reprod Biol Endocrinol* 2013; 11: 118.

4. AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. AAGL practice report: practice guidelines for management of intrauterine synechiae. *J Minim Invasive Gynecol* 2010; 17(1): 1–7.

5. Lo ST, Ramsay P, Pierson R, Manconi F, Munro MG,

Fraser IS. Endometrial thickness measured by ultrasound scan in women with uterine outlet obstruction due to intrauterine or upper cervical adhesions. *Hum Reprod* 2008; 23(2): 306–309.

6. Betrán AP, Ye J, Moller AB, Zhang J, Gülmezoglu AM, Torloni MR. The increasing trend in caesarean section rates: global, regional and national estimates: 1990–2014. *PLoS One* 2016; 11(2): e0148343.

7. Safe and unsafe induced abortion. Global and regional levels in 2008, and trends during 1995–2008. Information sheet. *Inf Sheet* 2008; 1–8.

8. Lietuvos statistikos departamentas. Lietuvos statistikos departamento Duomenų fondas. 2016.

9. Kaur G, Sinha M, Gupta R. Postpartum vaginal stenosis due to chemical vaginitis. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(5): QDO3–QDO4.

10. Hanstede MM, van der Meij E, Goedemans L, Emanuel MH. Results of centralized Asherman surgery, 2003–2013. *Fertil Steril* 2015; 104(6): 1561–1568.e1.

11. Barber ARG, Rhone SA, Fluker MR. Curettage and Asherman's syndrome – lessons to (re-) learn? *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36(11): 997–1001.

12. Bougie O, Lortie K, Shenassa H, Chen I, Singh SS. Treatment of Asherman's syndrome in an outpatient hysteroscopy setting. *J Minim Invasive Gynecol* 2015; 22(3): 446–450.

13. Harpham M, Abbott J. Use of a hysteroscopic morcellator to resect miscarriage in a woman with recurrent Asherman's syndrome. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21(6): 1118–1120.

14. Kjer JJ. Asherman syndrome in a Danish population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93(4): 425–427.

15. Kabli N, Tulandi T. Severe Asherman's syndrome. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29(10): 779.

16. Thomson AJ, Abbott JA, Kingston A, Lenart M, Vancailie TG. Fluoroscopically guided synechiolysis for patients with Asherman's syndrome: menstrual and fertility outcomes. *Fertil Steril* 2007; 87(2): 405–410.

17. Ceccaldi PF, Nguyen T, Mandelbrot L. Unusual synechia at hysterosalpingography: intrauterine fallopian tube after surgical abortion. *Fertil Steril* 2011; 95(6): 2078–2079.

18. Tsui KH, Lin LT, Cheng JT, Teng SW, Wang PH. Comprehensive treatment for infertile women with severe Asherman syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014; 53(3): 372–375.

19. Kilani Z, Haj-Hasan LK, Kilani SM. Conservative management of triplet ICSI pregnancy on top of synechiae. *BMJ Case Rep* 2011; 3–5.

20. Shiau CS, Hsieh CC, Chiang CH, Hsieh TT, Chang MY. Intrapartum spontaneous uterine rupture following uncomplicated resectoscopic treatment of Asherman's syndrome. *Chang Gung Med J* 2005; 28(2): 123–127.

21. Amagada JO, Premkumar G, Arnold JM, Davies C. Prenatal meconium peritonitis managed expectantly. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24(3): 311–312.

22. Westendorp IC, Ankum WM, Mol BW, Vonk J. Prevalence of Asherman's syndrome after secondary removal of placental remnants or a repeat curettage for incomplete abortion. *Hum Reprod* 1998; 13(12): 3347–3350.

23. Asimakopulos N. Traumatic intrauterine adhesions. (The Fritsch-Asherman syndrome). *Can Med Assoc J* 1965; 93(1): 298–302.

24. Oakes MB, Fisseha S. Separated from birth: an initial examination suggested Asherman's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(3): 290.e1.

25. Gizzo S, Saccardi C, Di Gangi S, Bertocco A, Vendemiati L, Righetto L, Patrelli TS, D'antona D, Nardelli GB. Secondary amenorrhea in severe Asherman's syndrome: Step by step fertility retrieval by Bettocchi's hysteroscope: Some considerations. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2014; 23(2): 115–119.

26. Ibrahim MI, Raafat TA, Ellaithy MI, Aly RT. Risk of postpartum uterine synechiae following uterine compression suturing during postpartum haemorrhage. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* 2013; 53(1): 37–45.

27. Poujade O, Grossetti A, Mougé L, Ceccaldi PF, Ducarme G, Luton D. Risk of synechiae following uterine compression sutures in the management of major postpartum haemorrhage. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2011; 118(4): 433–439.

28. Rathat G, Do Trinh P, Mercier G, Reyftmann L, Dechanet C, Boulot P, Giacalone PL. Synechia after uterine compression sutures. *Fertil Steril* 2011; 95(1): 405–409.

29. Song D, Liu Y, Xiao Y, Li TC, Zhou F, Xia E. A matched cohort study comparing the outcome of intrauterine adhesiolysis for Asherman's syndrome after uterine artery embolization or surgical trauma. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21(6): 1022–1028.

30. Cengiz H, Yaşar L, Ekin M, Kaya C, Karakaş S. Management of intractable postpartum haemorrhage in a tertiary center: A 5-year experience. *Niger Med J* 2012; 53(2): 85–88.

31. Papoutsis D, Georgantzis D, Daccò MD, Halmos G, Moustafa M, Mesquita Pinto AR, Magos A. A rare case of Asherman's syndrome after open myomectomy: sonographic investigations and possible underlying mechanisms. *Gynecol Obstet Invest* 2014; 77(3): 194–200.

32. Sharma JB, Naha M, Kumar S, Roy KK, Singh N, Arora R. Genital tuberculosis: an important cause of ectopic pregnancy in India. *Indian J Tuberc* 2014; 61(4): 312–317.

33. Kunwar S, Khan T, Gupta H. Acquired gynatresia. *BMJ Case Reports* 2014. DOI:10.1136/bcr-2014-203529.

34. Ugburo AO, Fadeyibi IO, Oluwole AA, Mofikoya BO, Gbadegesin A, Adegbola O. The epidemiology and management of gynatresia in Lagos, southwest Nigeria. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 118(3): 231–235.

35. Wallach E, Toaff R, Ballas S. Traumatic hypomenorrhoea-amenorrhoea (Asherman's syndrome). *Fertil Steril* 1978; 30(4): 379–387.

36. March CM, Israel R, March AD. Hysteroscopic mana-

- gement of intrauterine adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130(6): 653–657.
37. Buttram VC Jr, Gomel V, Siegler A, DeCherney A, Gibbons W, March C. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Mullerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 1988; 49(6): 944–955.
38. Nasr AL, Al-Inany HG, Thabet SM, Aboulghar M. A clinicohysteroscopic scoring system of intrauterine adhesions. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50(3): 178–181.
39. Song D, Xia E, Xiao Y, Li TC, Huang X, Liu Y. Management of false passage created during hysteroscopic adhesiolysis for Asherman's syndrome. *J Obstet Gynaecol* 2016; 36(1): 87–92.
40. Phillips CH, Benson CB, Ginsburg ES, Frates MC. Comparison of uterine and tubal pathology identified by transvaginal sonography, hysterosalpingography, and hysteroscopy in female patients with infertility. *Fertil Res Pract* 2015; 1(1): 20.
41. Sato M, Kanenishi K, Ito M, Tanaka H, Takemoto M, Hata T. Antenatal 3-D sonographic features of uterine synechia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013; 39(1): 395–398.
42. Knopman J, Copperman AB. Value of 3D ultrasound in the management of suspected Asherman's syndrome. *J Reprod Med* 2007; 52(11): 1016–1022.
43. Yang T, Pandya A, Marcal L, Bude RO, Platt JF, Bedi DG, Elsayes KM. Sonohysterography: principles, technique and role in diagnosis of endometrial pathology. *World J Radiol* 2013; 5(3): 81–87.
44. Guven MA, Bese T, Demirkiran F. Comparison of hydrosalpingography and transvaginal ultrasonography in the detection of intracavitary pathologies in women with abnormal uterine bleeding. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14(1): 57–63.
45. Bukar M, Mustapha Z, Takai UI, Tahir A. Hysterosalpingographic findings in infertile women: a seven year review. *Niger J Clin Pract* 2011; 14(2): 168–170.
46. Rajesh H, Lim SL, Yu SL. Hysterosalpingo-foam sonography : patient selection and perspectives. *Int J Womens Health* 2017; 9: 23–32.
47. Dreyer K, Out R, Hompes PG, Mijatovic V. Hysterosalpingo-foam sonography, a less painful procedure for tubal patency testing during fertility workup compared with (serial) hysterosalpingography: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2014; 102(3): 821–825.
48. Cogendez E, Dolgun ZN, Sanverdi I, Turgut A, Eren S. Post-abortion hysteroscopy: a method for early diagnosis of congenital and acquired intrauterine causes of abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 156(1): 101–104.
49. Kim TH, Lee HH, Kim JM, Chung SH. Hysterectomy prevention using the uterine hollow obliterations (HYUNHO) method for placenta previa. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012; 39(4): 462–465.
50. Myers EM, Hurst BS. Comprehensive management of severe Asherman syndrome and amenorrhea. *Fertil Steril* 2012; 97(1): 160–164.
51. Oluwaseun OF. Reproductive outcome following hysteroscopic. Adhesiolysis in patients with Asherman's syndrome. *World J Laparosc Surg* 2011; 4(1): 31–39.
52. Barash A, Granot I, Fieldust S, Or Y. Successful pregnancy and delivery of a healthy baby after endometrial biopsy treatment in an in vitro fertilization patient with severe Asherman syndrome. *Fertil Steril* 2009; 91(5): 1956.e1-3.
53. NIH Public Access 2009; 90(5): 1–5.
54. Robinson JK, Colimon LM, Isaacson KB. Postoperative adhesiolysis therapy for intrauterine adhesions (Asherman's syndrome). *Fertil Steril* 2008; 90(2): 409–414.
55. Yasmin H, Nasir A, Noorani KJ. Hysteroscopic management of Ashermans syndrome. *J Pak Med Assoc* 2007; 57(11): 553–555.
56. Fernandez H, Al-Najjar F, Chauveaud-Lambling A, Frydman R, Gervaise A. Fertility after treatment of Asherman's syndrome stage 3 and 4. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; 13(5): 398–402.
57. Protopapas A, Shushan A, Magos A. Myometrial scoring: a new technique for the management of severe Asherman's syndrome. *Fertil Steril* 1998; 69(5): 860–864.
58. Lin X, Wei M, Li TC, Huang Q, Huang D, Zhou F, Zhang S. A comparison of intrauterine balloon, intrauterine contraceptive device and hyaluronic acid gel in the prevention of adhesion reformation following hysteroscopic surgery for Asherman syndrome: a cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170(2): 512–516.
59. Yu D, Li TC, Xia E, Huang X, Liu Y, Peng X. Factors affecting reproductive outcome of hysteroscopic adhesiolysis for Asherman's syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89(3): 715–722.
60. Fernandez H, Peyrelevade S, Legendre G, Faivre E, Defieux X, Nazac A. Total adhesions treated by hysteroscopy: must we stop at two procedures? *Fertil Steril* 2012; 98(4): 980–985.
61. Wiseman DM. SprayShield: Approval status, clinical trials, reasons for delay, patient posts. *Int Adhes Soc* 2013; 2013: 1–10.
62. Cervelló I, Gil-Sanchis C, Santamaría X, Cabanillas S, Díaz A, Faus A, Pellicer A, Simón C. Human CD133(+) bone marrow-derived stem cells promote endometrial proliferation in a murine model of Asherman syndrome. *Fertil Steril* 2015; 104(6): 1552–1560.e1–3.
63. Kuramoto G, Takagi S, Ishitani K, Shimizu T, Okano T, Matsui H. Preventive effect of oral mucosal epithelial cell sheets on intrauterine adhesions. *Hum Reprod* 2015; 30(2): 406–416.
64. Kilic S, Yuksel B, Pinarli F, Albayrak A, Boztok B, Delibasi T. Effect of stem cell application on Asherman syndrome, an experimental rat model. *J Assist Reprod Genet* 2014; 31(8): 975–982.

65. Alawadhi F, Du H, Cakmak H, Taylor HS. Bone Marrow-Derived Stem Cell (BMDSC) transplantation improves fertility in a murine model of Asherman's syndrome. *PLoS One* 2014; 9(5): 1–6.

66. Santamaria X, Cabanillas S, Cervelló I, Arbona C, Raga F, Ferro J, Palmero J, Remohí J, Pellicer A, Simón C. Autologous cell therapy with CD133+ bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study. *Hum Reprod* 2016; 31(5): 1087–1096.

67. Malhotra N, Bahadur A, Kalaivani M, Mittal S. Changes

in endometrial receptivity in women with Asherman's syndrome undergoing hysteroscopic adhesiolysis. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286(2): 525–530.

68. Tuuli MG, Shanks A, Bernhard L, Odibo AO, Macones GA, Cahill A. Uterine synechiae and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 2012; 119(4): 810–814.

69. Capella-Allouc S, Morsad F, Rongières-Bertrand C, Taylor S, Fernandez H. Hysteroscopic treatment of severe Asherman's syndrome and subsequent fertility. *Hum Reprod* 1999; 14(5): 1230–1233.