

A méhüregi és térbeli ultrahangvizsgálat szerepe a meddő és habituális vetélő páciensek kivizsgálásában



Skriba Eszter dr.^{1,2}, Fekete Tibor dr.^{1,4}, Demendi Csaba dr.^{1,5},
Fülöp Vilmos dr.³, Tidrenczel Zsolt dr.^{1,3}

¹Czeizel Intézet, előzőleg Magzati Diagnosztikai Központ, Budapest (igazgató: Merhala Zoltán)

²Róbert Károly Magánkórház, Meddőségi Részleg, Budapest (részlegvezető: Fülöp István dr.)

³Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Szülészeti- Nőgyógyászati Osztály, Budapest (osztályvezető: Demeter János dr.)

⁴Semmelweis Egyetem, II. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest (igazgató: Ács Nándor dr.)

⁵Szt. Imre Kórház, Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály, Budapest (osztályvezető: Sziller István dr.)

Jelen vizsgálatunk célja a meddőség és habituális vetélés hátterében ultrahangvizsgálattal kimutatható méhfali és méhüregi eltérések, illetve azok gyakoriságának meghatározása volt, ezért elemeztük az intézetünkben 2014 májusa és 2016 júliusa között megfordult 387 gyermekre váró nőbeteg vizsgálatát. A 2, 3 és 4-dimenziós ultrahangvizsgálatok 50 százalékban mutattak eltérést a méhfalban és a méh üregében. Ezek közel felében a myometrium (mióma, adenomiózis) érintettségét észleltük. A kóros esetek közel 40%-ában a méh és méhüreg veleszületett fejlődési rendellenességét, kb. 30%-ban intrauterin patológiás eltéréseket találtunk. Eseteink 25%-ában végeztünk 2/4 dimenzióban ultrahangos sófeltöltéses hiszterográfiát („saline contrast sonohysterography” – SCSH), az utóbbi két patológiás csoport egyértelmű kiszűrésére. Tapasztalataink szerint a 3 dimenziós ultrahangvizsgálatok elsősorban a méh és méhüreg fejlődési rendellenességeinek felismerésében, a 2/4D SCSH a méhüregi patológiás képletek (polypus, hiperplázia, intracavitalis miómagöb) differenciáldiagnosztikájában jelentenek előnyt a hagyományos ultrahangvizsgálatokkal szemben. A talált eltérések gyakorisága megfelel a nemzetközi irodalomban fellelhető egyéb vizsgálóeljárást alkalmazó eredményeknek.

A 2/4D SCSH hasznos segítséget nyújthat a hiszteroszkópos beavatkozások indikációjának felállításában és a műtét tervezésében is. A primer, illetve szekunder sterilitás kivizsgálásában meggondolandó lenne a méh 3 dimenziós ultrahangvizsgálatának és a 2/4 D SCSH-nak a rutinszerű bevezetése.

Kulcsszavak: meddőség, vetélés, 3 dimenziós ultrahang

The role of stereoscopic ultrasound scan of the uterus and uterine cavity in the examination of infertile patients with recurrent pregnancy loss

The aim of our present study was to determine the lesions of the uterine wall and cavity causing infertility and recurrent pregnancy loss along with determining their prevalence which can be shown by ultrasound scan.

We analyzed the examinations of 387 female patients expecting babies who attended our institute between May 2014 and July 2016. 50 percent of the 2, 3 and 4 dimensional ultrasound scans showed lesions in the wall or cavity of the uterus. We detected involvement of the myometrium (myoma, adenomyosis) in nearly half of the cases. We detected developmental disorders of the uterus and uterine cavity in 40% of the pathological cases and we found intrauterine pathological deviations in about 30% of the cases. In 25% of our cases, we performed ultrasound saline-contrast sonohysterography (SCSH) in 2/4 dimensions for screening the two latter pathological groups evidently. According to our experiences 3D ultrasound scans are primarily beneficial in discovering developmental disorders of the uterus and uterine-cavity, while 2/4D SCSH give us an advantage in differential diagnosis of pathological structures (polyp, hyperplasia, intracavitary myoma tubercle) over conventional ultrasound scans. The prevalence of the lesions we found corresponds to the results of other investigation methods found in international literature 2/4D SCSH can be really helpful in determining indications for hysteroscopy procedures as well as in surgical planning. Regarding the examination of primary and secondary sterility, 3D ultrasound scanning of the uterus and introducing a 2/4D SCSH routine could be worth considering.

Keywords: infertility, pregnancy loss, 3 dimensional ultrasound

Bevezetés

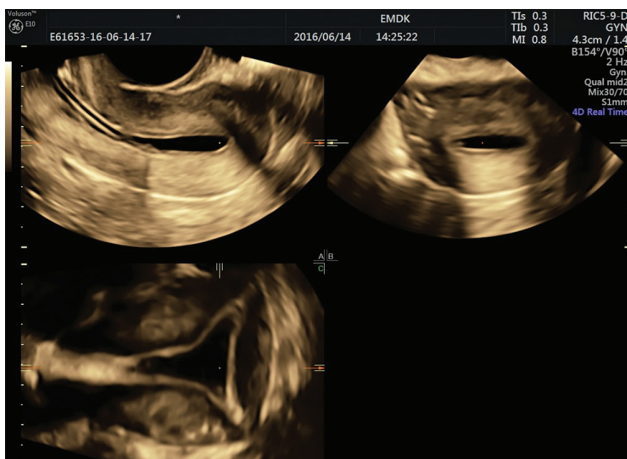
A primer, szekunder sterilitás, illetve a habituális vetélés a fertilis populáció közel 8-10%-át – egyes irodalmi források szerint 15%-át [1, 2] – érinti. A sorozatos vetélések, implantációs hiba okát több szerző az endometrium kóros vaszkularizációjában látja. Ezt eredményezheti pl. a méh veleszületett fejlődési rendellenességeiben látható eltérő szerkezet, intrauterin adhézió, mióma és endometrium polypus [2]. Az összetett meddőségi és sikertelen terhességi kivizsgálási protokoll részeként, a méh és a méhüreg ultrahangos vizsgálata alkalmas ezen eltérések diagnosztizálására, amelyre a nemzetközi irodalomban is több ajánlást találhatunk [3, 4, 5].

Anyag és módszer

Az utóbbi 2 évben, 2014 májusa és 2016 júliusa között 387 páciens vizsgáltunk ciklusuk follikularis fázisában (5–13. nap) GE Voluson E8 Expert B12, illetve 2016-ban GE Voluson E10 ultrahang-készülékekkel. Vizsgálati protokollunk szerint 2 és 3 dimenziós ultrahangtechnikával vizsgáltuk a méhfal és a méhüreg rendellenességeit. A méhüreg eltéréseinek gyanúja esetén (polypus, hiperplázia, intracavitalis miómagöb) a nyakcsatornába helyezett speciális katéteren keresztül (Gynetics – Belgium) 5–10 ml steril fiziológiás sóoldatot fecskendeztünk a méhüregbe, és 2 és 4 dimenziós ultrahangos sófeltöltéses hiszterográfiát (2/4D SCSH) végeztünk. Amennyiben petevezetékek vizsgálata volt a feladat, mindezek után a méhben ballonnal rögzített 2 mm-es Rüscht (Rüscht Brillant Paediatric) katéteren keresztül beadott ExEmFoam kontrasztanyag (ExEmGel: Farco – Pharma GmbH – Germany; csatlakoztató eszköz: B. Braun Melsungen AG – Germany, magyarországi forgalmazó: FertiCad Ltd.) alkalmazásával a petevezetékek átjárhatóságát is ellenőriztük („hysterosalpingo-contrast sonography” – HyCoSy). A betegek átlagéletkora 36,8 év volt.

1. ábra. A 2/4 dimenziós ultrahangos sófeltöltéses hiszterográfia folyamata.

Az A síkban (X-Y tengely) a méh szagittális metszetét látjuk, valamint a katéter árnyékát a nyakcsatornában. A B síkban (X-Z tengely) a méh horizontális metszetét, a C síkban (Y-Z tengely) a 3 dimenziós képalkotás során megjelenített koronális metszetét



Vizsgálati idő: 2/3 dimenziós ultrahang (2/3D UH) – 10-15 perc, SCSH 20–40 perc volt.

A transvaginalis szonográfia (TVS) kétdimenziós áttekintő kismencedei ultrahangot követően „Sectional planes” üzemmódban, mindhárom sík egyidejű ábrázolásával, 120 fokra nyitott szög használatával beállítottuk a coronalis síkot. A rétegvastagság változtatásával a leképzett szelet vastagságán is módosíthatunk, így szummázott kép kapható, amely az endometriumot torzító elváltozások, illetve a méhüreg alaki rendellenességei esetében ad egyértelmű képet. Szükség esetén tomografikus képalkotás is elérhető a „tomographic ultrasound image” (TUI) üzemmód használatával. 3 dimenziós méhüregi vizsgálatot minden páciens esetében, vagyis 387 esetben végeztünk, több mint 50 százalékuknál kizárólag ezt a vizsgálóeljárást használtuk. Ez a módszer leginkább a méhüreg alaki rendellenességeinek diagnosztizálásában jelent egyértelmű előnyt a 2D TVS ultrahangvizsgálattal szemben.

Páciensi igény, illetve kárumot érintő patológia esetén elvégeztük a 2/4 D SCSH-vizsgálatot, amely során egy 2 mm-es Gynetics-katéter méhbe helyezése után, 5-10 ml fiziológiás sóoldat intrauterinalis befecskendezése történt. A folyamatot 4 dimenziós, valós idejű vizsgálat során követtük, majd az méhüreg mellső és hátsó falának felszínéről térbeli rekonstrukciót készítettünk. Ezt a vizsgálóeljárást 99 esetben, pácienseink 25,5%-ánál végeztük el. A 2/4D SCSH előnye a 2D TVS ultrahangvizsgálattal összevetve, a méhüreg torzító, szerzett rendellenességek diagnosztizálásában látható, pl. endometrium polip, torzító miómagöb, intrauterin adhéziók, Ashermann-szindróma, hiperplázia (1–2. ábrák).

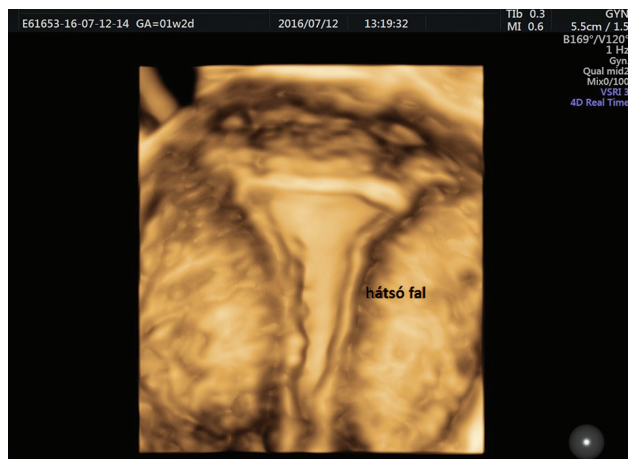
A HyCoSy-vizsgálat előnye a kontrasztanyag használata révén ábrázolható petevezetékek. Többletinformációt a méhüreggel illetően a fenti két vizsgálóeljáráshoz képest nem ad.

A talált rendellenességeket felosztottuk 3 csoportra, amely felosztás figyelembe veszi a méh rétegeit, anatómiáját és embrionális fejlődését:

1. a méh falát érintő rendellenességek,
2. Müller-cső eredetű fejlődési rendellenességek,
3. a méh üregét érintő rendellenességek.

2. ábra. A feltöltött méh falainak 3 dimenziós felszíni ábrázolása – hátsó fal.

A feltöltött méhüreg mellső ill. hátsó faláról felszíni rekonstrukciót készíthetünk.



A méh alaki rendellenességeinek besorolásánál intéztünkben az ESHRE/ESGE 2013-ban ajánlott klasszifikációját követtük [6] (3. ábra).

Eredményeink

Az elvégzett vizsgálatok során 192 páciensnél összesen 204 kóros eltérést találtunk. Az 1. csoportba sorolt, méh falát érintő rendellenesség a teljes vizsgált populáció 20%-ában, 75 esetben fordult elő. Subserosus és intramuralis miómagöböt 11,1%-ban, 43 páciensnél találtunk, az adenomiózis gyakorisága 8,3% volt, ami 32 beteget jelent. Müller-cső eredetű fejlődési rendellenességeket, amelyek a 2. csoportba tartoznak, szintén 20%-ban, 76 esetben észleltünk. Ezek közül kiemelendő a T-alakú méhüreg, ami 5,2%-ban, 20 esetben fordult elő, és a méhsövénnyel, ami a kóros esetek 5,4%-át képviseli, vagyis 21 pácienset. A 3. csoportba, a méhüregi rendellenességek közé 53 eset tartozik, a páciensek 14%-a. Leggyakoribb az endometrium polypus, 26 eset, 6,7%, és a submucosus, torzító miómagöbök 4,9%-os előfordulása. Részletes adatok az 1. táblázatban láthatóak.

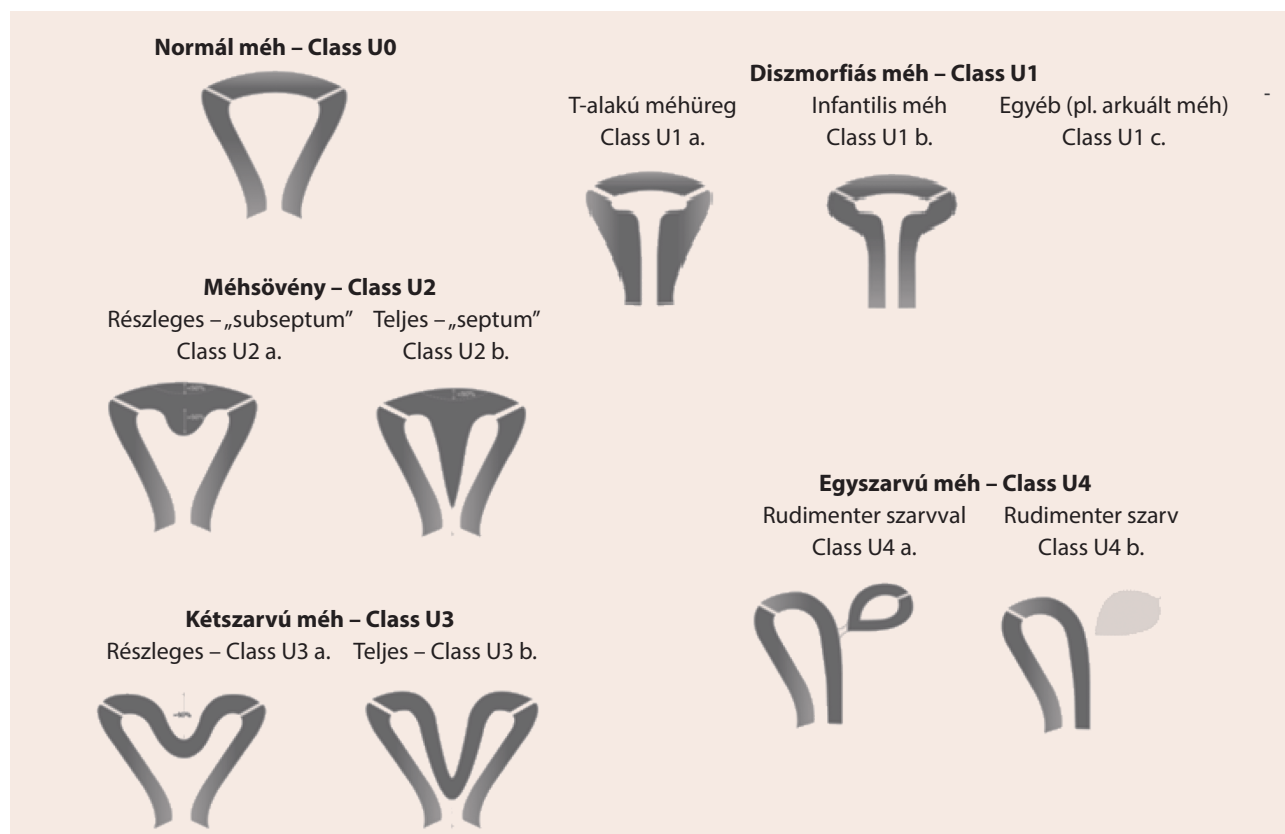
A nemzetközi irodalom véleménye szerint a meddőségben és habituális vetélésben jelentős szerepet játszó Müller-cső eredetű eltérések (méhet érintő fejlődési rendellenességek, submucosus miómagöb, az endometrium-polip, illetve a méhüregi adhéziók) előfordulását nagy arányban, 24%-ban észleltük az általunk vizsgált populációban. Veleszületett Müller-cső eredetű rendellenességek közül kóros szerep a páciensek 12%-ában lehet. Ez utóbbi csoport

port nemzetközi irodalomban talált 10-15%-os előfordulása megegyezik a mi adatainkkal [2]. Szintén hasonlóan, vizsgálati anyagunkban is a leggyakoribb kóros eltérés csoporton belül a méhsövénnyel [7]. Kiemeljük, hogy a legújabb ESHRE-klasszifikáció szerint a rendellenességek első csoportjába sorolt diszmorfias, T-alakú méhüreg az általunk vizsgált populáció 5%-ában észleltük. Ez a meglepően magas gyakoriság lényegében megegyezik a méhsövénnyel előfordulási arányával. A fenti rendellenesség egyértelműen összefügg a meddőségi és ismétlődő vetélési panaszokkal [1].

Megbeszélés

Miómával kapcsolatban eltérő adatok találhatók az irodalomban. Egyes szerzők szerint az üreget deformáló, illetve nem deformáló göbök együttes gyakorisága 20-50% [8]. A submucosus, deformáló miómagöb a meddőség/vetélés definítív oka. Gyakorisága a habituális vetélők populációjában 8,2% [9]. Saravolos szerint a méhüreg deformáló miómagöbök műtéti eltávolítása után a 21,7%-os középidős vetélés esélye 0%-ra csökkent [9]. Jelen anyagunkban 16%-ban találtunk miómát, és ennek harmada deformálja a méhüreget, vagy közelíti meg azt 5 mm-en belül. Mivel ez utóbbiak negatív hatása egyértelmű, ezen esetekben javasol az ESHRE-mióma enukleációt, az élveszülési arány következményes ugrásszerű növekedésével, ami nem észlelhető a subserosus göbök eltávolítása esetén [10]. Mint ok, valószínűsíthető az endometrium vaszkularizációjának megváltozása [2, 7, 8, 10, 11]. Az 5 cm-nél nagyobb miómagöbök

3. ábra. A női genitális traktus leggyakrabban előforduló veleszületett rendellenességeinek osztályozása [6] (CONUTA-ESHRE/ESGE ajánlása nyomán)



1. táblázat. 2014 májusa és 2016 júliusa között elvégzett 2, 3 és 4 dimenziós ultrahang vizsgálataink (UH) során észlelt eltérések és gyakoriságaik

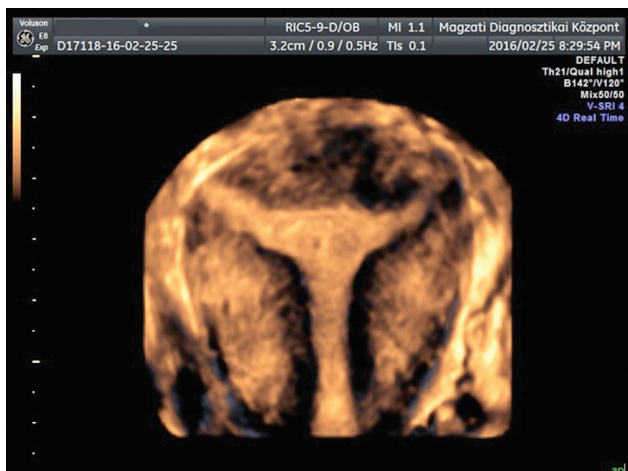
	Eltérés	Esetszám	%
Összes eset		387	100
UH eltérés nélkül		195	51.0
UH eltérés		192	49.0
I. csoport, a méh falát érintő rendellenességek	Adenomiózis	32	8.3
	Mióma (szubszerózus, intramurális)	43	11.1
II. csoport, Müller-cső eredetű fejlődési rendellenességek	T-alakú, diszmorfiás méhüreg (Class I.)	20	5.2
	Méhsövény (Class II.)	21	5.4
	Kétosztatú méh (Class III.-IV)	4+2	1.5
	Arkuált méh (Class VI.)	31	8.0
III. csoport, a méh üregét érintő rendellenességek	Endometriumpolipus	26	6.7
	Mióma (szubmukózus)	19	4.9
	Endometriumhiperplázia	5	1.3
	Intrauterin adhézió	3	0,8

enukleációja javasolt akkor is, ha nem deformálja a méhüregét [10]. Ezek eltávolítása után az élveszülés gyakorisága 57%-ról 93%-ra nőtt Ford és munkacsoportjának vizsgálatában [2]. 2 dimenziós hüvelyi vizsgálattal könnyen detekálhatóak.

Az adenomiózis ektópiás endometriális stroma vagy mirigyszövet a miometriumban, amely a miometrium hiperpláziás vagy hipertrófiás reakcióját váltja ki. Diffúz, vagy fokális is lehet (adenomióma). TVS során előfordulását 10-40% közöttinek írják le egyes irodalmi források, méheltávolítást követően szövettani feldolgozás során a minták akár 50%-ában is észlelhető. Saját anyagunkban kifejezett adenomióziót 8,3%-ban találtunk. Egyértelmű összefüggés a meddőséggel és habituális vetéléssel nem bizo-

4. ábra. T-alakú méhüreg.

„Class U1 a”. Diagnosztikai kritériumai: szűk méhüreg, vastag oldal-só falak



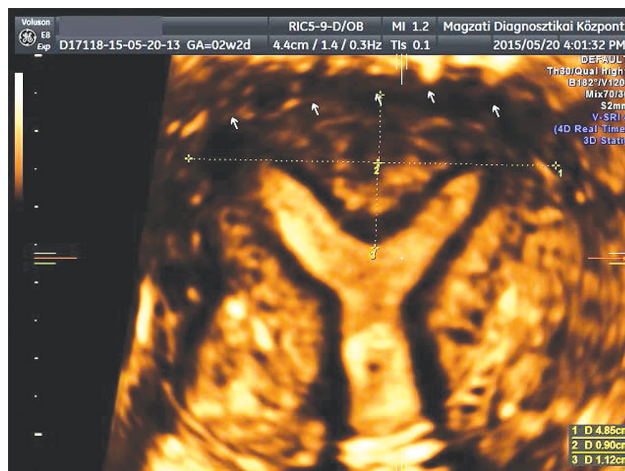
nyított. Több munkacsoport vizsgálta az endometriumban található makrofágok, természetes ölüsejtek és citokinek megváltozott eloszlását, és így immunológiai mechanizmuson alapuló implantációs hibával magyarázzák az adenomiózis mellett észlelhető habituális vetélést [11, 12, 13].

A női genitális traktus veleszületett fejlődési rendellenességeinek prevalenciája az átlagos női populációban 4-7%, habituális vetélésben/meddőségben szenvedők között ennél magasabb. Egyes irodalmak szerint 10-15% [1, 2, 3, 4, 5, 7, 12, 14].

A T-alakú méhüreg az ESHRE-klasszifikáció az 1. csoportba tartozó diszmorfiás méhrendellenességek közé sorolja. Erre az alcsoportra a szűk méhüreg, vastag oldalsó

5. ábra. Méhsövény

„Class U2”. Diagnosztikai kritériumai: a funduson behúzódás nem látható, a 2 tubuszajadékok összekötő egyeneshez képest az üregbe domborodás mértéke nagyobb, mint a méhfal vastagságának fele

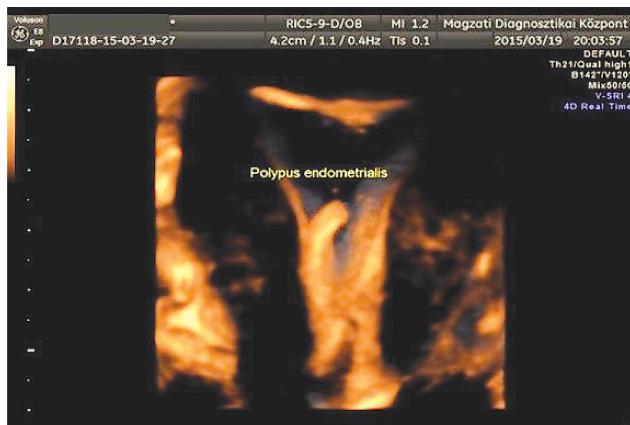


falak jellemzőek, de a méhtest: méhnyak arány normál. 1938 és 1971 között a fenyegető koraszülés terápiájaként alkalmazott dietil – stilbösztrol (DES) kezelésben részesült anyák lányainál és unokáinál lényegesen gyakoribb a T-alakú méhüreg. A „National Cancer Institute” által kiadott hosszú távú utánpótlásos vizsgálat eredménye szerint 60-70%-ban fordul elő. Ezen nőbetegek 33%-a meddő az átlagpopulációban található 15,5%-hoz képest. 14,6% az extrauterin graviditás gyakorisága a normálpopuláció 3%-os gyakoriságával szemben. 53,3% a koraszülés aránya a 17,8%-kal szemben, illetve 50,3% a vetélés a normálpopulációra jellemző 38,6%-kal szemben. T-alakú méhüreg esetén a vetélés kockázata kb. 1,5× emelkedett [1]. Probst és munkacsoportja szerint az összes vetélés 8-10%-áért felelős a méh fenti rendellenessége [15].

A méhsövénnyel („Class U2”) a habituális vetélés egyik leggyakoribb anatómiai oka. Az irodalom 65-76%-os vetelési arányról számol be [2, 4, 7, 16, 17, 18]. Esetükben szignifikánsan nagyobb a valószínűsége az első trimeszteri vetelésnek, valamint 13,2%-ban találtak második trimeszteri vetélést is a kontrollpopulációban észlelt 1%-hoz képest [17]. Diagnosztikai kritériuma szerint a funduson behúzódás nem látható, a 2 tubuszadékokat összekötő egyeneshez képest az üregbedomborodás mértéke nagyobb, mint a méhfal vastagságának fele. A sövény hiszteroszkópia útján történő kiirtása, Grimbizis és munkacsoportja szerint a 40%-os valószínűségű érett szülést 80%-ra emeli [16] (4-5. ábra).

A kétszarvú méh, amely két hasonló szarvval, és ezekben üreggel is rendelkezik, a „Class U3” csoportba tartozik. A funduson a külső behúzódás mértéke meghaladja az üreg 50%-át. Vetelésben, koraszülésben szerepe bizonyított. A „Class U4” osztályba tartozó, csökevényes egyik szarvval rendelkező kétszarvú méh ezek még ritkább. Az arkuált, kártyaszív alakú méh („Class U1 c.”) jelenleg nem tartozik a Müller-cső veleszületett rendellenességei közé. Habituális veteléssel, meddőséggel kapcsolata nem egyértelmű, de egyes szerzők a második trimeszteri vetélések és a koraszülés nagyobb előfordulását találták [4] ebben a csoportban. Gyakorisága habituális vetelők között az irodalomban akár 15% is lehet [5]. Más szerzők viszont nem találtak külön-

6. ábra. Endometriumpolipus. A fotón látható, átlagostól eltérő alakú, vékony polipus a 2/4 dimenziós sófeltöltéssel vizsgált méhüregben.



seget a meddő és habituális vetelők betegek, illetve a kontrollcsoport között az arkuált méh gyakoriságában [18].

Az endometrium polypus kapcsolatát a meddőséggel/veteléssel alátámasztja az irodalom. Tapasztalataink szerint is a nagyméretű polypusok egyértelműen szerepelhetnek okként. Az endometrium hiperplázia kapcsolata nem bizonyított. Mind az intracavitális miómagb, mind a polypus és az endometrium-hiperplázia lehetősége már a 2-dimenziós ultrahangvizsgálat során nagy valószínűséggel felmerül tapasztalt vizsgáló esetén. Ám a 2 dimenziós ábrázolással fel nem ismerhető polypusok ritkább eseteinek kiszűrése, illetve a fokális hiperplázia elkülönítése az endometrium-polypustól, az elváltozás jellege miatt 2 dimenzióban nem, csak 2/4 D SCSH-vizsgálat során lehetséges. Diffúz hiperplázia differenciáldiagnosztikájában is hasznos eljárás. Az intrauterin adhéziók ritka, de egyértelmű okai a meddőségek és a habituális vetelésnek [1, 14]. Amennyiben kis területre lokalizálódnak, 2 dimenziós ultrahangvizsgálat során nem láthatóak, ezért indokolt a 2/4 D SCSH-vizsgálat (6. ábra).

A fentiek alapján leszögezhetjük, hogy vizsgálati adataink, amelyeket 3-dimenziós ultrahangvizsgálat, vagy 2/4 dimenziós sófeltöltéssel hiszterográfia útján szereztünk, nem térnek el a nemzetközi irodalomban talált eredményektől, akár 3 dimenziós ultrahang, akár 2-dimenziós ultrahang, hisztero-szalpingográfia (HSG), laparoszkópia és/vagy hiszteroszkópia útján szerezték azokat [5]. A 3 dimenziós ultrahangvizsgálat elsődlegesen a méh veleszületett fejlődési rendellenességeinek, a méhüreg alakjában eltéréseinek vizsgálatában jelent előnyt, a méh üregét érintő patológiák képletek vizsgálatában, differenciáldiagnosztikájában pedig a 2/4 dimenziós ultrahangos sófeltöltéssel hiszterográfia. Az utóbbi eltérések diagnosztikájában a mai napig az aranystandard eljárás a hiszteroszkópos műtét, amely egyben a terápiás megoldást is kínálja. Ugyanakkor Farquhar és munkatársai szisztematikus összehasonlító tanulmányuk

Rövidítések jegyzéke

2/4D SCSH	2/4 dimenziós ultrahangos sófeltöltéssel hiszterográfia – „salinecontrastsonohysterography”
HyCoSy	hysterosalpingocontrastsonography
2/3D UH	2/3 dimenziós ultrahangvizsgálat
TVS	transzvaginális szonográfia
TUI	tomografikus képalkotás – „tomographicultrasonodimagine”
DES	dietil – stilbösztrol – szintetikus ösztrogén. 1938-tól 1971-ig vetélés, koraszülés megelőzésére alkalmazták
UH	ultrahangvizsgálat
HSG	hiszteroszalpingográfia

során azt találták, hogy a szonohiszterográfia szenzitivitása és specifitása is megközelíti a hiszteroszkópiás műtététét [19]. A térbeli ultrahangvizsgálatok végzésének hátránya a szükséges, nem mindenhol elérhető, nagy felbontású ultrahangberendezés, és a tapasztalt vizsgáló. Előnyük, hogy viszonylag olcsó, minimálisan invazív módszerek, a további diagnosztikus és terápiás lépések megtervezésében nagy segítséget jelentenek az endoszkópos sebész számára.

Vizsgálati eredményeink alapján javasoljuk a 3-dimenziós nőgyógyászati ultrahangvizsgálat rutinszerű bevezetését a habituális vetélő és meddő nőbetegek kivizsgálási protokolljába, szükség szerint kiegészítve a 2/4 dimenziós szonohiszterográfiás vizsgálattal. Felvetődik, hogy az invazív hiszteroszkópia elvégzése csak akkor váljon szükségessé a meddő és habituális nőbetegek kivizsgálása során, amennyiben a minimális invazivitással járó 2/4 D szonohiszterográfia méhüregi kóros képletet igazol, így csökkentve a páciens és az egészségügyi rendszer terhelését.

Érdekeltségi nyilatkozat

A szerzők nem rendelkeznek anyagi érdekkeltséggel a közleményben foglaltakkal kapcsolatosan.

IRODALOM

1. Hoover NR, Hyer M, Pfeiffer MR, et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 2011; 365: 1304–1314.
2. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology and therapy. *Reviews Obst Gynecol* 2009; 2 (2):76–83.
3. Saravelos SH. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Human Reprod Update* 2008; 14 (5): 415–429.
4. Woelfer B, Salim R, Regan L, Banerjee S, et al. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening. *Obstet Gynecol* 2001; 98(6): 1099–103.
5. Jurkovic D, Geipel A, Gruboeck K. Three-dimensional ultrasound for the assessment of uterine anatomy and detection of congenital anomalies: a comparison with hysterosalpingography and two-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5(4): 233–237.
6. Grimbizis GF, Gordts S, Sardo ADS, et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Human Reproduction* 2013; 28(8): 2032–2044.
7. Reddy UM. Recurrent pregnancy loss: nongenetic causes. *Contemporary OB/GYN*, 2007; 53(6): 63–71.
8. Verkauf BS. Myomectomy for fertility enhancement and preservation. *Fertility and Sterility* 1992; 58: 1–15.
9. Saravelos SH, Yan J, Rehmani H, Li TC. The prevalence and impact of fibroids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2011; 26 (12): 3274–3279.
10. Bajekal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Hum Reprod Update*, 2000; 6(6): 614–620.
11. Inagaki N, Ung L, Otani T, Wilkinson D. Uterine cavity matrix metallo-proteinases and cytokines in patients with leiomyoma, adenomyosis or endometrial polyp. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111 (2): 197–203.
12. Tremellen K, Russell P. The distribution of immunocytes and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. II: adenomyosis and macrophages. *J Reprod Immunology* 2012; 93(1): 58–63.
13. Tremellen K, Russell P. Adenomyosis is a potential cause of recurrent implantation failure during IVF treatment. *Australian and New Zealand J Public Health* 2011; 51: 280–283.
14. Grimbizis GF, Campo R, on behalf of the Scientific Committee of the Congenital Uterine Malformations (CONUTA) common ESHRE/ESGE working group (Gordts S, Brucker S, Gergolet M, et al.). Clinical approach for the classification of congenital uterine malformations. *Gynecol Surg* 2012; 9: 119–129.
15. Propst AM, Hill JA. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000; 18(4): 341–350.
16. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, et al. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod* 2001; 7(2): 161–74.
17. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. The pattern of pregnancy loss in women with congenital uterine anomalies and recurrent miscarriage. *Reproductive biomedicine online*, 2010; 20(3): 416–22.
18. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, et al. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011; 17 (6): 761–771.
19. Farquhar C, Ekeroma A, Furness A, et al. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the detection of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(6): 493–504.