

## Restauración endometrial y embarazo tras utilización de Plasma Rico en Plaquetas (PRP) en pacientes con Síndrome de Asherman: Presentación de tres casos

### Endometrial restoration and Pregnancy after Plasma rich in Platelets (PRP) administration in patients with Asherman Syndrome: Report of three cases

Artazkoz JJ, Vazquez J, Berruchi P, Hernandez P, Ramos J., Artazkoz A, Marques de Oliveira N.  
Instituto de Reproducción Marques de Oliveira, Santa Cruz de Tenerife (España)

#### RESUMEN

Objetivo: Estudiar la recuperación del crecimiento endometrial en pacientes afectados por el Síndrome de Asherman

Diseño: Administración de Plasma Rico en Plaquetas (PRP).

Lugar: Clínica IRMO S.L. Santa Cruz de Tenerife.

Pacientes: Presentación de 3 casos.

Resultados: El endometrio se midió antes de la aplicación del PRP y a las 48 horas. Durante los seis meses que duró el tratamiento se observó un incremento del grosor endometrial.

Conclusiones: El PRP es un procedimiento seguro y económico con muy bajo riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas o reacciones inmunológicas, siempre que se haga con una muestra de sangre autóloga. En los tres casos estudiados queda demostrado claramente la mejora del engrosamiento endometrial por acción del PRP.

Finalmente, podemos concluir que el PRP es un método efectivo para evitar la aparición de adhesiones y para recuperar un buen engrosamiento endometrial en pacientes con Síndrome de Asherman

( Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2019; 36; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

**Palabras clave:** *Síndrome de Asherman, Plasma Rico en Plaquetas (PRP), Recuperación endometrial, Implantación, Embarazo.*

Aceptado: Septiembre de 2019

Correspondencia: jose.vazquez@irmotenerife.com

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: editorialmedica@editorialmedica.com

## SUMMARY

**Objective:** To study the recovery of endometrial growth in patients affected by Asherman Syndrome **Design:** Administration of Plasma Rich in Platelets (PRP). **Place:** Clínica IRMO S.L. Santa Cruz of Tenerife. **Patients:** Presentation of 3 cases. **Results:** The endometrium was measured before the application of PRP and at 48 hours. During the six months of the treatment, an increase in endometrial thickness was observed. **Conclusions:** PRP is a safe and economical procedure with very low risk of transmission of infectious diseases or immunological reactions, provided it is done with an autologous blood sample. In the three cases studied, the improvement of endometrial thickening by PRP action is clearly demonstrated. Finally, we can conclude that PRP is an effective method to prevent the appearance of adhesions and to recover a good endometrial thickening in patients with Asherman Syndrome

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2019; 36; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

**Keywords:** Asherman syndrome, Platelet Rich Plasma (PRP), Endometrial recovery, Implantation, Pregnancy.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Asherman (SA) es una anomalía uterina adquirida, caracterizada por la existencia de adherencias intrauterinas. Frecuentemente se asocia a trauma durante la cirugía intrauterina, especialmente aquellas cirugías relacionadas con la gestación, tal como un legrado por aborto espontáneo, un legrado puerperal o la retención de restos placentarios tras el alumbramiento (March et al., 1995; Adani A et al., 1982; Touboul C et al., 2009; Taskin G et al., 2000; Bermann et al., 2008).

Las principales complicaciones de la SA son infertilidad (43 %) y deterioro del flujo menstrual, desde oligomenorrea hasta la amenorrea (62 %) (Schenker JG et al., 1996).

En la SA el estroma endometrial es reemplazado en gran medida por tejido fibroso, y las glándulas son reemplazadas por epitelio cubocolumnar inactivo (Foix A et al., 1966). Se pierde la distinción entre las capas funcional y basal del endometrio. La capa funcional se reemplaza por una monocapa epitelial que no responde a la estimulación hormonal, y la adhesión fibrótica se forma a través de la cavidad. Algunas veces incluso puede evolucionar con calcificación o incluso osificación en el estroma. El tejido es generalmente avascular. Las adherencias intrauterinas pueden involucrar diferentes capas del endometrio, miometrio o al tejido conectivo (Mc Culloch et al., 1995; Katz Z et al., 1996), lo cual produce fallos de implantación y aborto espontáneo.

Como consecuencia de esto, la extensión de la fibrosis endometrial determinará el resultado reproductivo después de una restauración anatómica del útero. Generalmente, tanto el grosor endometrial como el patrón endometrial ha sido considerado como indicadores de la receptividad endometrial (Bassil S et al., 2001). El endometrio delgado que no responde a los tratamientos sigue siendo un desafío en la técnica de reproducción asistida, lo cual generalmente resulta en la cancelación del ciclo.

Se han utilizado varias estrategias para mejorar el grosor endometrial: uso de estrógenos (Chen MJ et al., 2006); bajas dosis de Ácido acetilsalicílico (Khairiyi et al., 2010), electroacupuntura (Hom J et al., 2009), Vitamina E (Takasaki A et al., 2010), Citrato de Sildenafil vaginal (Sher G et al., 2002), Factores de estimulación granulocitaria (G-CSF) (Gleicher et al., 2011) fundamentalmente.

La aplicación intrauterina del plasma rico en plaquetas (PRP) es un nuevo enfoque que se ha sugerido para el tratamiento del endometrio delgado (Chang et al., 2015). El PRP es el plasma sanguíneo preparado de la sangre fresca con mayor concentración de plaquetas. Contiene varios factores de crecimiento, como el factor de crecimiento endotelial (VEGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), los factores de crecimiento transformante (TGF), y otras citoquinas que estimulan el crecimiento (Lee JW et al., 2013).

Actualmente, el PRP se aplica ampliamente en diferentes especialidades como la ortopedia, la oftalmología, la ORL, y en la curación de heridas para mejorar la regeneración de tejidos (Dhillon et al., 2012). Sin embargo el uso de PRP para el crecimiento endometrial no se ha estudiado en profundidad.

Presentamos tres casos clínicos en los que hemos podido comprobar la recuperación endometrial con el uso de PRP en pacientes con Síndrome de Asherman.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En estos tres casos los pacientes fueron diagnosticados con esterilidad primaria debida a padecer SA.

La resección de las adherencias se realizaron mediante histeroscopia bajo anestesia general. Se procedió a dilatación del cérvix con los dilataores de Hegar hasta nº 12. Se introdujo el histeroscopio de 8mm con electrodos bipolares.

Se utilizó solución salina para la distensión de la cavidad uterina. La adhesiolisis empezó por el tercio inferior del útero y fue avanzando hacia al fondo del útero hasta que se obtuvo una vista panorámica de toda la cavidad uterina. Se administró como profilaxis antibiótica cefazolina 2gr intraoperatoria. Las 3 pacientes fueron clasificadas como moderada y severas según la clasificación de March (March C et al., 1976).

Se preparó el PRP de sangre autóloga de las pacientes. Se extrajo sangre de una vena periférica y se transfirió a un frasco que contenía 2,5 ml de solución anticoagulante (AC D-A) () y se centrifugó a 1200 rpm durante 12 min. para separar el plasma de la sangre. Posteriormente, el plasma fue centrifugado de nuevo a 3300 rpm durante 7 min. para obtener el PRP. Se inyectó 0,5 ml de PRP intrauterino con una cánula de inseminación de Wallace™ (Smiths medical) al final de la histeroscopia. El mismo procedimiento de preparación de PRP fue utilizado durante los 6 meses consecutivos a la histeroscopia. Tras la administración del PRP intrauterino las pacientes permanecieron acostadas en posición horizontal durante 10 min.

Se procedió a realizar mediciones endometriales en el día 10 del ciclo en los 6 meses posteriores, antes de la siguiente inyección del PRP, y a las 48 horas tras administración de PRP. Las mediciones se realizaron con el mismo ecógrafo (Toshiba Aplio 300) y siempre por el mismo ginecólogo, experto en Ginecología con Doctorado y Máster en reproducción. El grosor endometrial se midió en la parte más gruesa siguiendo el eje longitudinal del útero en el día 10 del ciclo, antes de la administración del PRP y a las 48 horas tras administración del mismo. El primer resultado valorado fue el crecimiento endometrial tras la utilización del PRP y el segundo fue los embarazos además de la evolución de estos embarazos y parto.

Las pacientes firmaron Consentimiento Informado específico para la utilización del PRP.

## RESULTADOS

### 1º Caso Clínico:

Paciente de 32 años con ciclos regulares, oligomenorreico y dismenorreico de dos años de evolución. A los 30 años presentó un aborto espontáneo de 12 semanas en el cual le realizaron dos legrados uterinos por presentar restos embrionarios. Durante los dos años siguientes estuvo intentando un nuevo embarazo, con resultado negativo, por lo que acude a la Clínica de Reproducción Humana. El estudio de esterilidad fue normal, salvo que en la ecografía transvaginal se comprobó un endometrio de 4mm en la fase fo-

licular tardía (día 10 del ciclo). Se realizó una histerosonografía donde se observaron adherencias intrauterinas. Se practicó adhesiolisis por histeroscopia, según la descripción anterior, y tratamiento con estrógenos durante 3 meses. Tras estos tres meses siguió intentando embarazo durante 6 meses más y al no quedar embarazada volvió a consultar a la Clínica de Reproducción Humana.

Se aconsejó y realizó una FIV puesto que el semen de su pareja se encontraba en el límite de la normalidad (20.000.000 spz/ml con 50 % de movilidad progresiva) según los criterios de clasificación de la OMS.

Se utilizó protocolo con antagonista Cetrotide (Cetrorelix; Merck Serono, Madrid, Spain) y FSH recombinante 225 UI/día (Gonal F; Merck Serono, Madrid, Spain) durante 10 días. La inducción de la ovulación se produjo con hCG (Ovitrelle; Merck Serono, Madrid, Spain) y a las 36 horas se realizó la captación ovocitaria via transvaginal. Los niveles de estradiol el día del hCG eran de 2.900. Se recuperaron 10 ovocitos, de los cuales 8 en MII. Fecundaron 6 embriones y 5 llegaron a Blastocisto. La paciente empezó con Progesterona (Progeffik 200; Laboratorios Alcalá Farma, Alcalá de Henares, Spain) 400 mg/día a partir del día de la punción y se transfirió un Blastocisto en el día +5 post punción folicular. El resultado de la beta HCG fue negativo a las dos semanas post transferencia. El ciclo siguiente comenzó la preparación endometrial para realizar la transferencia con embrión congelado.

Se utilizó Valerato de estradiol (Meriestra Novartis Farmacéutica, Barcelona, Spain) 2mg/día a partir del día 2 del ciclo y fue aumentando la dosis hasta 8 mg/día. En el día 10 del ciclo, el endometrio experimentó un crecimiento hasta 5 mm. Al tener la forma trilaminar se decidió realizar la transferencia embrionaria de un Blastocisto tras el 5º día de inicio de la progesterona. La prueba de embarazo fue negativa.

Al mes siguiente se le practicó una histerosonografía, comprobándose la presencia de nuevas adherencias intracavitaria. Se decidió realizar una nueva adhesiolisis por histeroscopia y al final del procedimiento se introdujo 0,5 ml de PRP. Durante los 6 meses siguientes, realizamos una aplicación de PRP en el día 10 de cada ciclo y se controló ecográficamente el crecimiento endometrial antes de la inyección de PRP y a las 48 horas post inyección. Se observó un aumento del crecimiento endometrial durante estos 6 meses de tratamiento según la Tabla I (Paciente 1).

Al 7º mes comenzó la preparación endometrial para la transferencia de embriones congelados. Se utilizó el mismo protocolo de preparación endometrial descrito anteriormente. El día 10 del ciclo el endometrio tenía un tamaño de 8mm

TABLA 1

Mediciones mensuales del grosor endometrial antes y después del tratamiento con PRP.						
MES	PACIENTE 1		PACIENTE 2		PACIENTE 3	
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
1	4.0	4.5	5.0	5.3	6.0	6.5
2	4.5	5.2	5.3	5.8	6.5	7.0
3	5.2	6.4	5.8	6.2	7.0	7.5
4	6.4	7.0	6.2	6.8	7.5	8.0
5	7.0	7.4	6.8	7.4		
6	7.4	7.7	7.4	7.8		

con aspecto trilaminar. Se comenzó con la administración de progesterona (400mg cada 12 horas) y a los 5 días se realizó la transferencia de 1 Blastocisto descongelado. La prueba de embarazo fue positiva a las dos semanas post-transferencia embrionaria. La paciente tuvo un embarazo sin complicaciones y un parto vaginal de 39 semanas de un varón con 3.100g. El alumbramiento y el post-parto resultaron sin incidencias.

## 2º Caso Clínico

Paciente de 44 años que acudió a la Clínica tras 3 intentos fallidos de donación ovocitaria. Tenía historia anterior de dos abortos, con legrado a los 36 y 38 años y un endometrio de 5mm en el día 10 del ciclo. Presentaba ciclos menstruales irregulares y oligomenorrea. Se realizó una Histerosonografía y se comprobó la presencia de adherencias intrauterinas. Se realizó adhesiolisis e inyección de PRP al final de la intervención. De forma idéntica, se procedió a la inyección de PRP intracavitario durante los 6 meses consecutivos, de forma similar al caso clínico nº1, y se fue comprobando el progresivo crecimiento endometrial con la ecografía trasvaginal.

Al 7º mes comenzó el tratamiento para Donación Ovocitaria. En la fase lútea del ciclo previo se administró antagonista GnRH (Decapeptyl 3,75 intramuscular; Ipsen Pharma, S.A.) Tras la deprivación hormonal (Estradiol <20pg/ml y la menstruación) empezó con valerato de estradiol, 2 mg/día (Meriestra Novartis Farmacéutica, Barcelona, Spain) con aumento de dosis hasta 8mg/día. Cuando el endometrio alcanzó un tamaño de 7.8 mm (Tabla 1, Paciente 2) la paciente recibió la donación de 8 ovocitos en MII. Ese mismo día empezó con la Progesterona (Progeffik 200; Laboratorios Alcalá Farma, Alcalá de Henares, Spain) 400 mg cada 12 horas. De los 8 ovocitos en MII fecundaron 5, y 3 llegaron a Blastocisto. La transferencia embrionaria se realizó en el día 5 post punción ovarica de la donante. Se transfirió 1

Blastocisto y los otros dos se congelaron. La prueba de embarazo resultó positiva a los 15 días post transferencia embrionaria. A las 38 semanas de embarazo dio a luz una niña de 3.200 gr sin complicaciones durante el embarazo y post parto.

## 3º Caso Clínico

Paciente de 30 años, con historia clínica de esterilidad primaria de 2 años de evolución e infecciones vaginales de repetición desde los 20 años. Presentaba un estudio de esterilidad dentro de la normalidad, salvo una Histerosonografía, en la que no se consiguió una buena distensión de la cavidad uterina. Se realizó una histeroscopia diagnóstica/quirúrgica y se constató la presencia de adherencias endometriales. Se realizaron los mismos procedimientos quirúrgicos y de PRP tal y como se han descrito en los casos clínicos 1 y 2 y los controles del crecimiento endometrial (Tabla I, Paciente 3). La paciente al 5º mes logró un embarazo espontáneo. Actualmente está embarazada de 24 semanas sin presentarse hasta ahora ninguna complicación

## DISCUSIÓN

El SA se caracteriza por la presencia de sinequias en la cavidad uterina debido a una lesión en la capa basal del endometrio tras legrado uterino post aborto o hemorragia post parto o bien por retención placentaria (March et al., 1995; Adoni A et al., 1982; Touboul C et al, 2008; Taskin O et al., 2000; Berman JM et al., 2008). Las adherencias pueden ir de leves hasta grave producirse la completa obliteración de la cavidad (Berman et al., 2008). La mayor complicación o consecuencia de la SA es la infertilidad (43 %), oligomenorrea o amenorrea (62 %) (Schenker JG et al., 1996). Un 76 % de las pacientes que han sido operadas de adherencias intrauterinas vuelven a formar adherencias al mes de la cirugía (Yang Jh et al., 2013). Por ello, los enfoques de ma-

nejo actuales están dirigidos fundamentalmente a la prevención de nuevas adherencias. El tratamiento principal es la resección de las adherencias por histeroscopia con el objetivo de restaurar morfológicamente la cavidad uterina, así como la función endometrial y la fertilidad (Yu D et al., 2008; Myers EM et al., 2011).

Para prevenir la aparición de nuevas adherencias se ha utilizado medidas tales como la introducción de balón intrauterino y/o tratamiento estrogénico (Lin X et al., 2013; Orhue AA et al., 2003; Johary J et al., 2013). Después de esta combinación de tratamientos algunos trabajos han publicado hasta un 100 % de restablecimiento de la menstruación (Fernández H et al., 2006; Pabuccu R et al., 1997). Sin embargo, conseguir un embarazo es más complicado. Se ha publicado tasas de 23 a 45 % de embarazos post tratamiento y de 28,7 a 32,1 % de nacidos vivos dependiendo de la severidad de las adherencias y de la edad de la paciente (Fernández et al., 2006; Pabuccu R et al., 1997; Fedele L et al., 2006). En caso de embarazo hay mayor riesgo de complicaciones tales como crecimiento intrauterino retrasado o retención placentaria (March et al., 1995; Berman et al., 2008; Scheker et al., 1996).

Por otro lado, las principales funciones de las plaquetas son prevenir la pérdida de sangre en hemorragias agudas, reparar las paredes vasculares y los tejidos adyacentes después

de una lesión. Durante la cicatrización de las heridas, las plaquetas se activan y liberan factores de crecimiento como el TGFbeta, PDGF, IGF, VEGF, EGF y FGF-2 (Chistgau M J Clin et al., 2006; Vogrinar et al., 2010) que estimulan la cascada inflamatoria y el proceso de cicatrización.

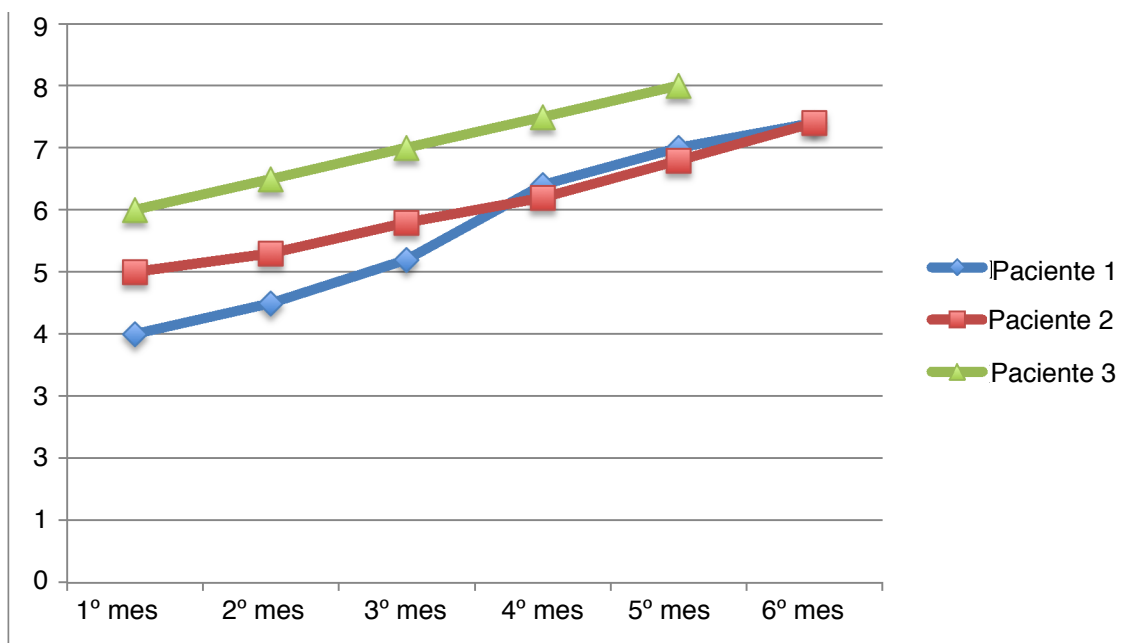
El PRP es la fracción del Plasma donde se concentra la mayor cantidad de plaquetas (Marx RE et al., 2001). La combinación de PRP y células madres mesenquimales fueron estudiadas in Vitro, donde se comprobó la efectividad del PRP en la mejoría de la regeneración endometrial y la capacidad de regeneración inherente del endometrio (Nagata MJ et al., 2014).

Además, el grosor endometrial es un importante indicador para la reproducción (Fatini et al., 2013). Chang fue el primero en publicar la utilización de PRP intrauterino para mejorar el grosor endometrial (Chang et al 2015), y Shahzad en 2017 publicó también un estudio piloto con el uso de PRP y el crecimiento endometrial (Shahzad et al., 2017). Es por esto por lo que en este trabajo hemos controlado el grosor endometrial tras la utilización del PRP. De esta manera podríamos atribuir la mejoría del grosor endometrial a la infusión intracavitaria del PRP.

Un estudio reciente sobre los efectos in Vitro de PRP en diferentes tipos de células endometriales humanas demostraron el aumento de la proliferación y de la migración de

#### GRÁFICO 1

Incremento del grosor endometrial (en mm) por control ecográfico de ultrasonidos después de tratamiento mensual con PRP.



células endometriales adultas y progenitoras, sugiriendo que estos son los mecanismos de la regeneración endometrial en el contexto de la cicatrización uterina o endometrio atrofico (Aghajanova et al., 2018).

Por lo tanto, se evidencia que el manejo de la SA debería ser idealmente dirigido no solo hacia la eliminación de adherencias y la prevención de su nueva formación, sino también hacia a la regeneración/reactivación del revestimiento del endometrio para promover una capa saludable de células para facilitar el embarazo

En esos 3 casos clínicos hemos comprobado la eficacia del PRP en el proceso de cicatrización sin desarrollo de nuevas adherencias y comprobado igualmente el crecimiento endometrial. Además, en estos 3 casos hemos conseguido lograr embarazo y partos sin complicaciones.

## CONCLUSIONES

El PRP es un procedimiento seguro, económico, con riesgo mínimo de transmisión de enfermedades infecciosas y reacciones inmunológicas, puesto que se realiza en una muestra de sangre autóloga. Las dos pacientes descritas (Pacientes 1 y 2) que parieron no desarrollaron complicaciones como placenta **acreta** o crecimiento intrauterino retrasado (March CM et al., 1995), Berman JM 2008; Schenker et al., 1996).

Con eso podemos concluir que el PRP es un cicatrizante eficaz para la Síndrome de Asherman, evitando la aparición de nuevas adherencias y con una buena recuperación del crecimiento endometrial .

## BIBLIOGRAFÍA

- Adoni A, Palti Z, Milwidsky A, Dolberg M.** The incidence of intrauterine adhesions following spontaneous abortion. *Int J Fertil.* 1982;27(2):117-118.
- Aghajanova L, Houshdaran S, Balayan S, Manuelyan E, Irwin JC, Huddleston HG, Giudice LC.** In Vitro evidence that platelet-rich plasma stimulates cellular processes involved in endometrial regeneration. *J Assis Reprod Genet* 2018 May; 35(5):757-770.
- Bassil S.** Changes in endometrial thickness, width, length and pattern in predicting pregnancy outcome during ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(3):258-263.
- Berman JM.** Intrauterine adhesions. *Semin Reprod Med.* 2008; 26 (4): 349-355.
- Buckley CH.** Normal endometrium and non-proliferative conditions of the endometrium. In: Fox H, Wells M, editors. *Obstetrical and Gynecological Pathology.* 5th ed. London: Churchill Livingstone; 2002. Pp. 391-442.
- Chang Y, Li J, Chen Y, Wei L, Yang X, Shi Y, Liang X.** Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:1286-90
- Chen MJ, Yang JH, Peng FH, Chen SU, Ho HN, Yang YS.** Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in vitro fertilization programs. *J Assist Reprod Genet.* 2006, 23:337-342.
- Christgau M, Moder D, Hiller KA, Dada A, Schmitz G, Schmalz G.** Growth factors and cytokines in autologous platelet concentrate and their correlation to periodontal regeneration outcomes. *J Clin Periodontol.* 2006;33:837-845.
- Dhillon RS, Schwarz EM, Maloney MD.** Platelet-rich plasma therapy-future or trend? *Arthritis Res Ther.* 2012;14:219.
- Fatemi HM, Popovic-Todorovic B.** Implantation is assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online.* 2013;27:530-538.
- Fedele L, Bianchi S, Frontino G.** Septums and synechiae: approaches to surgical correction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(4):767-788.
- Fernández H, Al-Najjar F, Chauveaud-Lambling A, Frydman R, Gervaise A.** Fertil alter treatment of Asherman's syndrome stage 3 and 4. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006; 13(5):398-402.
- Foix A, Bruno RO, Davison T, Lema B.** The pathology of postcurettage adhesions. *Am J Obstet Gynecol.* 1966;96(7):1027-1033.
- Gleicher N, Vidali A, Barad DH.** Successful treatment of unresponsive thin endometrium. *Fertil Steril.* 2011;95:2123, e13-7.
- Ho M, Huang LC, Chang YY, Chen HY, Chang WC, Yang TC, Tsai HD.** Electroacupuncture reduces uterine artery blood flow impedance in infertile women. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2009;48:148-151.
- Johary J, Xue M, Zhu X, Xu D, Velu PP.** Efficacy of estrógeno therapy in patients with intrauterine adhesions: systematic review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21(1):44-54.
- Katz Z, Ben-Arie A, Lurie S, Manor M, Insler V.** Reproductive outcome following hysteroscopic adhesiolysis in Asherman's syndrome. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1996;41(5):462-465.
- Khairy M, Benerjee K, El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khalaf Y.** Aspirin in women undergoing in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2007;88:822-831.
- Khalifa E, Brzyski RG, Oehninger S, Acosta AA, Muasher SJ.** Sonographic appearance of the endometrium: the predictive value for the outcome of in-vitro fertilization in stimulated cycles. *Hum Reprod.* 1992;7:677-680.
- Lee JW, Kwon OH, Kim TK, Cho YK, Choi KY, Chung HY, Cho BC, Yang JD, Shin JH.** Platelet-rich plasma: quantitative assessment of growth factor levels and comparative analysis of activated and inactivated groups. *Arch Plast Surg.* 2013;40:530-535.
- Lin X, Wei M, Li Tc, Huang Q, Huang D, Zhou F, et al.** A comparison of intrauterine balloon, intrauterine contraceptive device and hyaluronic acid gel in the prevention of adhesión reformation following hysteroscopic surgery for Ashermansyndrome: a cohorte study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(2):512-516.
- March C, Israel R.** Intrauterine adhesions secondary to elective abortion. Hysteroscopic diagnosis and management. *Obstet Gynecol.* 1976;48:422-429.
- March CM.** Intrauterine adhesions. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 1995;22(3):491-505.
- Marx RE.** Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent.* 2001;10:225-228.
- McCulloch TA, Wagner B, Duffy S, Barik S, Smith JH.** The pathology hysterectomy specimens following trans-cervical resection of the endometrium. *Histopathology.* 1995;27(6):541-547.
- Myers EM, Hurst BS.** Comprehensive Management of severe Asherman syndrome and amenorrhea. *Fertil Steril.* 2012;97(1):160-164.
- Nagata MJ, de Campos N, Messori MR, Pola NM, Santinoni CS, Bomfim SR, Fucini SE, Ervolino E, de Almeida JM, Theodoro LH, Garcia VG.** Platelet-rich plasma, low-level laser therapy, or their combination promotes periodontal regeneration in fenestration defects: a preliminary in vivo study. *J Periodontol.* 2014;85:770-778.
- Orhue AA, Aziken ME, Igbefoh JO.** A comparison of two adjunctive treatments for intrauterine adhesions following lysis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003;82(1):49-56.

- 
- Pabuccu R, Atay V, Orhon E, Urman B, Ergun A.** Hysteroscopic treatment of intrauterine adhesions is safe and effective in the restoration of normal menstruation and fertility. *Fertil Steril.* 1997;68(6):1141-1143.
- Schenker JG.** Etiology of and therapeutic approach to synechia uteri. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;65(1):109-113.
- Shahrzad Z, Saghar S, Nasrin S, Leila N.** Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. *Assisted Reproduction.* 2017;21(1):54-56.
- Sher G, Fisch JD.** Effect of vaginal sildenafil on the outcome of in vitro fertilization (IVF) after multiple IVF failures attributed to poor endometrial development. *Fertil Steril.* 2002;78:1073-1076.
- Takasaki A, Tamura H, Miwa I, Taketami T, Shimamura K, Sugino N.** Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium. *Fertil Steril.* 2010;93:1851-1858.
- Taskin O, Sadik S, Onoglu A, Gokdeniz R, Erturan E, Burak F, et al.** Role of endometrial suppression on the frequency of intrauterine adhesions after resectoscopic surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2000;7(3):351-354.
- Touboul C, Fernandez H, Deffieux X, Berry R, Frydman R, Gervaise A.** Uterine synechiae after bipolar hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility. *Fertil Steril.* 2009;92(5):1690-1693.
- Vogrin M, Ruprecht M, Crnjac A, Dinevski D, Krajnc Z, Recnik G.** The effect of platelet-derived growth factors on knee stability after anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective randomized clinical study. *Wien Klim Wochenschr.* 2010;122(Suppl2):91-95.
- Yamaguchi R, Terashima H, Yoneyama S, Tadano S, Ohkohchi N.** Effects of platelet-rich plasma on intestinal anastomotic healing in rats: PRP concentration is a key factor. *J Surg Res.* 2012;173:258-266.
- Yang JH, Chen MJ, Chen CD; Chen SU, Ho HN, Yang YS.** Optimal waiting period for subsequent fertility treatment after various hysteroscopic surgeries. *Fertil Steril.* 2013;99(7):2092-2096.
- 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.