

Deneysel Asherman Sendromu, Rat Modeli

An Experimental Asherman Syndrome, Rat Model

Beril YÜKSEL,^a
Sevtap KILIÇ,^b
Başak BOZTOK,^b
Aynur ALBAYRAK^c

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kütahya

^bKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
^bAdacell-Pankreas Adacık Hücre
Araştırma Laboratuvarı, Ankara
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,

^cPatoloji Kliniği,
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 11.12.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 24.06.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Beril YÜKSEL
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Kütahya,
TÜRKİYE/TURKEY
berilyuksel@gmail.com

ÖZET Amaç: Asherman sendromu, gerek gebelik komplikasyonları gerekse pek çok jinekolojik ameliyat sonrasında ortaya çıkabilen intrauterin adezyon durumudur. Artan sıklığı nedeni ile farklı tedavi arayışları sürmektedir. Bu amaçla bu çalışmada bir rat modeli üzerinde Asherman sendromu oluşturulmaya çalışılmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** 2 adet dişi Wistar Albino cinsi iki dişi rat deney hayvanı olarak seçildi. Sağ uterin kornuya trikloroasetik asit uygulananından iki hafta sonra deney modelinin oluşup oluşmadığını kontrol etmek üzere re-laparotomi uygulandı. Sağ ve sol uterin kornular ayrı ayrı rezeke edilerek ışık mikroskopik incelemeye alındı. **Bulgular:** Işık mikroskopik inceleme sonrasında her iki ratta benzer şekilde asit uygulanan tarafta belirgin intrauterin sineşi alanları izlendi. **Sonuç:** Bir rat modeli üzerinde intrauterin adezyon modeli oluşturulmuştur. Bu model literatürde şimdiye kadar oluşturulmuş ilk intrauterin adezyon-Asherman Sendromu modelidir.

Anahtar Kelimeler: Uterus; modeller,hayvan; jinatrezi

ABSTRACT Objective: Asherman syndrome is defined as intrauterine adhesions usually occurring after pregnancy complications or various gynecologic surgeries. The increasing incidence of the syndrome enforced researches to continue the investigation for new treatment options. For this aim, in this study we tried to establish a rat model for intrauterine adhesions. **Material and Methods:** To establish the experimental protocol two Wistar-albino rats were used. Trichloroacetic acid was injected to the right uterine horn. Two weeks later a re-laparotomy was performed to check the model. Bilateral uterine horns were resected and were evaluated under light microscopy. **Results:** Under light microscopic evaluation, in both right uterine tissues remarkable intrauterine adhesions were observed. **Conclusion:** We established a rat model for intrauterine adhesions. To our knowledge, this is the first study to demonstrate an experimental rat model of intrauterine adhesion-Asherman syndrome.

Key Words: Uterus; models, animal; gynatresia

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2014;24(4):195-7

Asherman sendromu, çoğunlukla küretaj veya endometriyal kaviteyi ilgilendiren miyomektomi, septum rezeksiyonu ve sezaryen gibi cerrahi işlemlerden sonra oluşabilen, intrauterin adezyon gelişimi olarak tanımlanır.¹ Asherman sendromunun başta infertilite olmak üzere menstrüel bozukluklar, tekrarlayan gebelik kayıpları veya kronik pelvik ağrı gibi pek çok klinik bulgusu olabilmektedir.²

Uterin cerrahilerin artması ile birlikte günümüzde daha sık karşımıza çıkmaya başlayan bu sendromun en temel tedavi metodu, histeroskopik

olarak adezyonların açılmaya çalışılması ve takiben yüksek doz östrojen tedavisinin uygulanmasıdır.

Cerrahilerin ve medikal tedavilerin istenmeyen yan etkilerinden ötürü intrauterin sineşiler için yeni tedavi alternatifleri aranmaya devam edilmektedir. Bilindiği üzere yeni tedavi alternatiflerinin denenebilmesi için insan çalışmalarından önce hayvan modellerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Günümüze kadar çeşitli deneme çalışmaları yapılmış olmakla birlikte, Asherman sendromu ile ilgili literatürde kendine yer bulmuş bir hayvan modeli henüz mevcut değildir.

Bizlerin bu çalışmadaki amacı ise bir rat modelinde intrauterin sineşi oluşturarak bundan sonraki çalışmalar için araştırmacılara ışık tutabilmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

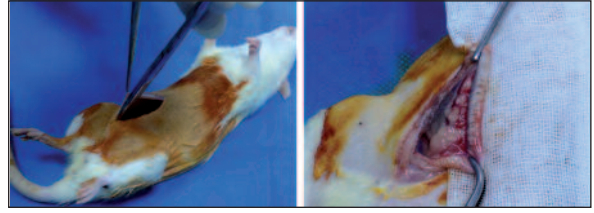
DENEY PROTOKOLÜ

Deney öncesinde yerel etik kurulun onayı alınmış olup, çalışmamız "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" prensipleri göz önünde bulundurulmuş yapılmıştır.

Deney protokolünün oluşturulabilmesi için 250 ve 300 gram ağırlığında iki adet dişi Wistar-albino cinsi rat kullanıldı. Ratların östrus sikluslarının senkronize olduğu vajinal "smear" analizleri ile kesinleştirildikten sonra deneye başlandı. İntraperitoneal ketamin anestezisi (50 mg/kg) altında, abdomen traş edildi ve iyotlu solüsyon ile temizlendi. Uterin kornular orta hat abdomen insizyonu ile ortaya kondu. Sağ uterin kornu bir parça kare gaz ile sarılarak abdominal organların işlemden zarar görmesi engellendi (Resim 1a, b).

İntrauterin zedelenmeyi oluşturabilmek amacıyla bir kimyasal ajan olan trikloroasetik asit (IL 33®, İstanbul İlaç Sanayi ve Ticaret AŞ, Ümraniye, İstanbul, Türkiye) solüsyonu kullanıldı. Bu solüsyonun 0,1 mL kadarı, sağ uterin kornuya zerk edildi. Sol uterin kornu kontrol olarak tutuldu (Resim 1a, b).

İşlem sonrasında batın usule uygun olarak kapatıldı. Cerrahiden iki hafta sonra tekrar laparotomi uygulanarak bilateral uterin kornular eksize edildi.



RESİM 1: a) Ratın abdominal orta hat insizyon ile batınının açılması. **b)** Sağ uterin kornuya intratubal trikloroasetik asit uygulaması sonrası uterin kornunun görünümü.

(Renkli hali için Bkz.

<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/jinekoloji-obstetrik-dergisi/1300-0306/>)

IŞIK MİKROSKOPİSİ

Spesimenler %10'luk formol solüsyonu ile fiks edildikten sonra musluk suyunda yıkandı ve 24 saat süreyle %50, 60, 70, 80, 90, 96 ve %100'lük konsantrasyonlardaki etanol serileri ile dehidrate edildi. Ardından dokular 1:1 oranındaki immersiyon yağı ve alkol içerisine alındı ve transparanlığı sağlamak için bir gece immersiyon yağı içerisinde tutuldu. Ksilol uygulamasından sonra, spesimenler 1:1 ksilol ve parafin karışımında bir saat ve parafin içerisinde altı saat kalacak şekilde inkübatöre konuldu. Mikrotom ile 4 µm kalınlığındaki kesitler alındı ve bu kesitler Hematoksilen-Eozin boyası ile boyanarak ışık mikroskobu altında incelemeye alındı.

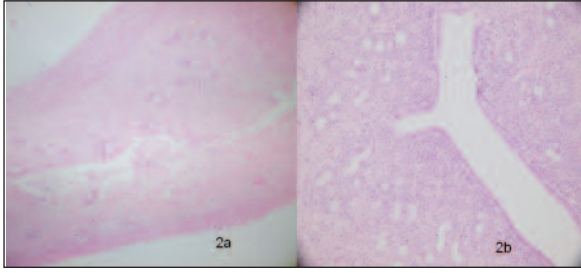
BULGULAR

Işık mikroskobu altında yapılan incelemeler sonucunda, her iki ratın sağ kornularında sol kornuya oranla daha fazla oranda fibrozis ve inflamasyon izlendi. Ek olarak, her iki ratın sağ kornularında sol kornuya göre belirgin intrauterin sineşi alanları gözlemlendi (Resim 2).

TARTIŞMA

Asherman sendromu ve intrauterin adezyonlar; her geçen gün artan sezaryen oranları ve uterin cerrahiler ile birlikte tanı olanaklarının da genişlemesi ile insidansı artan bir sorun hâline gelmiştir. Bu yüzden yeni tedavi olanaklarının araştırılması amacıyla çalışmalara ışık tutabilecek hayvan modellerinin oluşturulması amaçlanmaktadır.

Bu amaçla, dünya çapında pek çok araştırmacı çalışmalar yapmaktadır. Fakat günümüze kadar hiçbirisi başarılı olamamıştır. Günümüze en yakın



RESİM 2: a) İşlemden iki hafta sonra sağ uterin kornuda izlenen; artmış fibrozis, inflamasyon ve intrauterin adezyon alanları. **b)** Herhangi bir müdahale uygulanmayan sağ uterin kornu.

(Renkli hali için Bkz.

<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/jinekoloji-obstetrik-dergisi/1300-0306/>)

çalışmalardan biri, 2012 yılında Khrouf ve ark.nın bir tavşan modeli üzerinde uterin sineşi oluşturmaya çalıştıkları araştırmalarıdır.³ Bunun için hayvanlara 2 mm çaplı Basnier küreti ile endometriyal küretaj uygulanmıştır. Küretaj sonrası 7, 15 ve 30. günlerde tavşanlar sakrifiye edilmiş ve uterin dokular intrauterin adezyon gelişimi açısından kontrol edilmiştir. Sonuçta, dokularda adezyon gelişmediği, endometriyumun tam olarak rejenere olduğu izlenmiştir.³

Bilindiği gibi hayvan çalışmaları etiğindeki temel noktalardan biri; deneylerde mümkün olan en küçük hayvanın deney hayvanı olarak kullanılmasıdır. Ratlar insan organizmasına pek çok benzerlik göstermeleri sebebi ile çok sayıda tıbbi araştırmada kullanılmakta olup, uterin dokularının insan uterusuna benzemesi nedeni ile de yine pek çok jinekolojik araştırma için model oluşturmaktadır.

Günümüzde halen ratlar üzerinde oluşturulmuş bir Asherman sendromu-intrauterin sineşi modeli mevcut değildir.

Bizim çalışmamızda, bu amaçla, bir kimyasal ajan kullanımını yolu ile uterin sineşi oluşturulmaya çalışılmış ve tek uygulama ile iki hafta gibi kısa bir süre içerisinde başarıya ulaşılmıştır.

Modelimizin bundan sonra planlanan çalışmalar için ışık tutacağına ve reproduktif endokrinolojinin önemli bir sorunu olan intrauterin adezyonların tedavi alternatiflerinin araştırılması için bir model oluşturulmasına katkı sağlayacağına inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. March CM. Management of Asherman's syndrome. *Reprod Biomed Online* 2011;23(1):63-76.
2. Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC. Asherman syndrome-one century later. *Fertil Steril* 2008;89(4):759-79.
3. Khrouf M, Morel O, Hafiz A, Chavatte-Palmer P, Fernandez H. Evaluation of the rabbit as an experimental model for human uterine synechia. *J Hum Reprod Sci* 2012;5(2):175-80.