

Fetal Yara İyileşmesi: Literatürün Gözden Geçirilmesi

FETAL WOUND HEALING: A REVIEW OF THE LITERATURE

Dr. Ferruh BİNGÜL,^a Dr. Doğan TUNCALI,^a Dr. Serdar GÖKREM,^a Dr. Gürcan ASLAN^a

^aII. Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Bu çalışmada; fetal yara iyileşmesinde rol oynayan faktörler ve erişkin yara iyileşmesi ile olan farklılıklar literatür ışığı altında tartışılmıştır. İntrauterin skarsız iyileşme, plastik cerrahi kliniklerinde sıkça karşılaşılan yarık dudak ve yarık damak gibi fasiyal dismorfolojilerdeki skar oluşumunu oldukça azaltabilir ya da engellerebilir. Bununla birlikte riskleri nedeniyle açık fetal cerrahinin günümüzde sadece yaşamı tehdit eden anomaliler için uygulanması tavsiye edilmektedir. Kraniofasial anomaliler için fetal cerrahi; açık fetal cerrahinin tabiatında olan riskleri hem anne hem de fetus için doğurabilir. Fakat bazı çalışmacılar yeni endoskopik cerrahi yaklaşımlarla, seçilmiş hasta gruplarında, fetal cerrahinin güvenle uygulanabileceğini savunurlar. Plastik cerrahide ana hedef, fonksiyon ve yapıların restorasyonu yanında en az skar oluşturmaktır. Gelecekte yapılacak çalışmalarla fetal yara iyileşmesinin tüm sınırlarını çözmek, ideal doku onarımı için güzel bir model oluşturabilecektir.

Anahtar Kelimeler : Skar, fetal yara iyileşmesi, plastik cerrahi, açık fetal cerrahi

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:569-575

Abstract

In this study, we discuss the factors that play a role in fetal wound healing and differentiate these with those at work in adult wound healing. According to the current literature, in utero scar-less wound healing may minimize or even prevent the facial dysmorphology associated with anomalies frequently encountered in plastic surgery clinics, such as cleft lip and palate. However, human fetal surgery has to date been recommended only for a minority of patients with life-threatening fetal conditions. Fetal surgery for craniofacial anomalies does not justify the inherent risks of surgery to both mother and fetus. Nevertheless, some researchers claim that in selected patients, should the maternal-fetal safety risks be considered to be at acceptably low levels and endoscopic surgery is indicated, fetal surgery can be safely performed. The restoration of structure and function is the primary goal in plastic surgery. With the help of further research that will hopefully reveal the mechanisms of fetal wound healing, a blueprint for ideal tissue repair may be attained in the future.

Key Words: Cicatrix, fetal wound healing, surgery, plastic surgery

Tarihçe

İlk başarılı hayvansal fetal operasyonu 1920'li yılların başlarında gerçekleştirilmesine rağmen, bu konu uzun yıllar çok da fazla ilgi görmemiştir. İlk kez 1979'da Rowlatt, skarsız fetal yara iyileşmesini tanımlamıştır.¹ Daha sonra Dr. Micheal Harrison akciğerin kistik adenomatoid malformasyonu, sakro-koksijial teratom, konjenital diyafragma hernisi ve bilateral hidronefroz gibi yaşamı tehdit eden birkaç anatomi

mik malformasyon için 18 ila 28. gestasyonel haftalar arasında 38 insan fetüsünde açık fetal cerrahi uygulamıştır.²⁻⁵ Bu operasyonlar sonucunda skarsız iyileşmenin olduğu gözlenmiştir. Sonraki yıllarda ise fetal yara iyileşmesi hakkında birçok çalışma yapılmış ve halen bu konudaki araştırmalar devam etmektedir.

Erişkin ve Fetal Yara İyileşme Süreçleri Arasındaki Temel Farklılıklar

Erişkinde yara iyileşmesi 5 evre ile karakterizedir. Hemostazis, inflamasyon, proliferasyon, erken "remodelling" ve geç "remodelling". İlk 3 basamak birkaç haftada tamamlanır. Fakat "remodelling" safhaları aylar, hatta yıllar sürebilir. Buna karşılık fetal yara iyileşmesi yaralanmadan 5-7 gün sonra ve akut inflamatuvar faz olmadan

Geliş Tarihi/Received: 15.01.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 31.03.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ferruh BİNGÜL
Yeni Ziraat Mah. 13. Sok. No: 12/3
Dışkapı, ANKARA
binfer@hotmail.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

skarsız, normal doku oluşumu ile tamamlanır. Erişkin ve fetal yara iyileşmesi arasındaki farklılıkları ortaya koymak için birçok çalışmada fare, kobay, opossum, civciv, rat, tavşan, koyun ve maymun denek olarak kullanılmıştır.⁶⁻¹³ Hayvansal modeller arasında belirgin farklılıklar mevcuttur. Örneğin; fetal kuzularda, iyileşmede yara kontraksiyonu gözlenirken, fetal tavşanlarda bu durum gözlenmemiştir.^{14,15} Küçük hayvan modelleri ucuzdur, ancak cerrahi manipülasyon sınırlıdır ve kısa zamanda 3. trimestre ulaşılır. Buna karşılık büyük hayvan modellerindeki uzun gestasyonel süre, yara iyileşmesinin analizi için yeterli süre sağlamaktadır. Ayrıca cerrahi manipülasyon kolaydır ve abortusa da direnç vardır.

1. Amniyotik sıvının rolü

Steril, ılık ve büyüme faktöründen zengin amniyotik sıvı, fetal yaranın en önemli ektrensek farklılığıdır.¹⁶ Bu sıvı ayrıca hiyaluronidaz ve fibronektin gibi ekstrasellüler matriks komponentlerinden zengindir.^{17,18} Bu yüzden bazı çalışmacılar skarsız iyileşmenin, fetüsün amniyotik sıvı içerisinde olmasından kaynaklandığını düşünmüşlerdir.¹² Bu konudaki birkaç çalışma ise, bunun aksini göstermektedir. Bu çalışmalardan birinde, uterus dışına alınan fetal yapıların skarsız iyileştiği gözlemlenmiştir.¹⁹ Diğer bir çalışmada ise, kombine ağır immün yetmezliği olan erişkin farelerin sırtına transplante edilen insan fetal cildinin rejenere olduğu gözlenmiştir.²⁰ Her iki çalışmada da cilt dokusu amniyotik sıvı ile temas etmemiş ve bu da bu olayın fetal hücrelerden kaynaklandığını düşündürmüştür.

2. Rol oynayan hücreler

Fetal ve erişkin yara iyileşmesinde rol oynayan hücreler arasında birtakım farklılıklar vardır.²¹ Erişkin yara iyileşmesinde, inflamatuvar hücreler ve özellikle de makrofajlar, gereklidir. Bu hücreler olmaksızın normal epitelizasyon ve fibroblast proliferasyonu gerçekleşemez. Buna karşılık fetal yarada çok az inflamatuvar hücre vardır. Bu hücreler de fetal fibroblast ve epidermis aktiviteri ile kontrol altındadır. Fetal yaradaki makrofajların fonksiyonu ise henüz tam olarak bilinmemektedir.

3. Doku oksijenasyonu

Fetal doku oksijenasyonu içeriği intrensek çevresel en önemli farklılıktır. Oksimetre problemleri monitörizasyonu kullanılarak yapılan ölçümlerde mid-gestasyonda fetal kuzu dokusunda parsiyel oksijen basıncı 16 mmHg, erişkin kuzu dokusunda ise 45-60 mmHg arasında bulunmuştur.²² İlginç olan nokta şudur ki; fetüs relatif olarak hipoksemik olmasına rağmen yaralar daha hızlı iyileşmektedir.

4. İnflamasyon

Bracaglia ve ark. tavşan fetüslerindeki inflamatuvar cevabı değerlendirmişlerdir.²³ Çalışmacılar, gestasyonun 19, 23 ve 27. günlerinde dermis içerisine inflamasyonun potansiyel bir stimulanı olan bir ajan (carrageenan) enjekte etmişlerdir. Sonuç olarak, genç fetüslerde çok az inflamasyon görülmesine rağmen, yaşlı fetüslerde ve doğumdan sonra hücrel inflamatuvar cevabın arttığı tespit edilmiştir.

Fetal tavşan nötrofillerinin potent nötrofil kemotaktanlarına cevabının mevcut olduğu gösterilmiştir. "Formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (FMLP)" emdirilmiş polivinil alkol süngerleri, gestasyonun 24. gününde fetal tavşanlara implante edilmiş ve bu süngerlerde 5 gün sonra kollajen depoları, fibroblastlar ve polimorfonükleer (PMN)'lerin histolojik kanıtı gösterilmiştir.

Fetal yarada inflamasyonun başlatılması, erişkine benzer bir skar formasyonu ile sonuçlanır. Bu da inflamatuvar hücrelerin fetal fibroblast fonksiyonlarını değiştirerek, erişkine benzer bir cevaba neden olduğunu göstermektedir.

5. Kollajen içeriği

Fetal yaradaki skarsız iyileşmenin özellikle fibrillojenezis ve kollajen sentezinin kontrolü ile olduğu düşünülmektedir. Fetal yara matriksindeki kollajenin rolü hala tartışmalıdır. Fetal tavşan ve koyunlarda ki histolojik değerlendirme sonuçları farklıdır. Krummel ve ark. fetal tavşanlara, içinde polivinil alkollü sünger bulunan bir silastik silindir implante etmişler, ancak kollajen tespit edememişlerdir.¹⁰ Buna karşılık tip I, II, IV ve VI kollajenlere karşı antikolar kullanılarak yapılan immünohistokimyasal çalışmada, kollajenin fetal

kuzuda gestasyonun 75-100 ve 120. günlerinde yarada bolca depolandığı gösterilmiştir. Hem fetüs hem de erişkin insan dermisinde tip I, II, V ve VI kollajen olmasına rağmen, fetal ve erişkin yara içerisindeki kollajen içeriklerinde birtakım farklılıklar mevcuttur. Fetal yara, tipik olarak tip III kollajen ile iyileşmektedir.²⁴ Fetal yarada tip III/tip I kollajen oranı= 3/1'dir. Erişkin yarada ise tip III kollajen daha erken safhalarda gözlenir ve kısa sürede tip I kollajenle yer değiştirir.²⁵ "Remodelling" fazının sonunda Tip III/Tip I kollajen oranı fetal yaranın tersine= 1/3'tür.²⁶ Smith tarafından yapılan çalışmada, insan fetal derisinde Tip III kollajen içeriği %30-60, erişkin cildinde ise sadece %10-20 olarak bulunmuştur.²⁷ Benzer şekilde Olutoye tarafından da insan fetüslerinde tip III ve tip V kollajenin erişkinlere göre önemli ölçüde yüksek olduğu tespit edilmiştir.²⁸

6. Ekstrasellüler matriksin rolü

Hyaluronik asit fetal yarada bol miktarda bulunur ve erişkinlerden 2 hafta daha uzun süre üretilir. Hyaluronik asidin bol miktarda bulunmasının, fibroblast hareketine yardımcı olarak, hücresele proliferasyonu başlattığı ve hücresele başkalaşımı engellediği düşünülmektedir.²⁹ Hyaluronik asit; hızlı doku proliferasyonu, rejenerasyonu ve onarımında ekstrasellüler matriksin anahtar yapı ve fonksiyonel bir komponentidir. Hem fetal hem de erişkin yara matriksinde erken safhada ortaya çıkar. Bununla birlikte depolanmasının devam etmesi fetal yara iyileşmesine özgüdür. Fetal matriksteki hyaluronik asit-protein komplekslerinin varlığı, skar yerine rejenerasyon ile iyileşmeyi başlatan sinyal olarak kabul edilmektedir.²¹

Fetal kuzu ve danalarda mid-gestasyonda yapılan çalışmalarda hyaluronik asit "stimulating" faktörün (HASA) zirve yaptığı gözlenmiştir. Bunun, postnatal dönemde çok düşük düzeylerde olduğu saptanmıştır. HASA, 55-kD'luk bir glikoprotein olarak tanımlanabilir.³⁰ Longaker ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda; HASA'nın fetal serumda ilk zirvesini 1-4. günlerde, ikinci zirvesini ise 8-14. günlerde yaptığı kanıtlanmıştır.^{12,31}

CD44 reseptörü fibroblastların yüzeyinde olan bir glikoproteindir.³² Hyaluronik asit ve protein kinaz ile etkileşir. Alaish, "western blot" analiziyle fetal tavşan fibroblastlarında CD44 reseptörlerinin erişkinlere göre 4 kat, fluoresans ile ise, 2.5 kat fazla olarak bulunmuştur.³³

Fibronektin, fetal yaralarda daha hızlı depolanmaktadır (erişkinde 12 saat iken, fetal yarada 4 saat).³¹ Bu da epitelyal hücre göçü için hızlı ve iyi bir iskelet oluşturmaktadır. Longaker ve arkadaşları, fibronektinin fetal tavşan yaralarında erişkinlere göre daha erken depolandığını, laminin depolanmasında ise bir farklılık olmadığını tespit etmişlerdir.³¹ Whitby tarafından hem fetal fare hem de fetal kuzularda yapılan çalışmalarda bir ekstrasellüler matriks glikoproteini olan tenaskinin fetal yaralarda erkenden depolandığı gösterilmiştir.³⁴ Fibronektin ve tenaskin depolarının matrikste hızlı oluşması, fetal yaralarda çok hızlı bir re-epitelizasyona yol açmaktadır.³⁴ Bu faktörler, hücre göçü öncesinde depolanarak fetal gelişim esnasında epitelyal-mezenşimal etkileşimde rol oynamaktadırlar. Fibronektin aynı zamanda fibroblastların tenaskine yapışmasını inhibe etmekte ve sonuçta tenaskin tarafından başlatılan hücre göçü inhibe edilmektedir.³⁵ Whitby tarafından farelerde yapılan bir çalışmada fetal, neonatal ve erişkin dönemdeki dudak yaralarında yaralanmadan 1 saat sonra fibronektin depolandığı tespit edilmiştir.³⁶ Tenaskin ise fetüste 1 saat sonra, neonatta 12 saat sonra ve erişkindeyse 24 saat sonra görülmektedir. Sülfatlanmış glukozaminoglikanlar, örneğin dekorin ve heparan sülfat, fetal yaralarda düşük miktarlarda bulunmaktadır.²¹ Ancak gestasyonel yaşla miktarları artmakta ve skar gelişimiyle paralellik göstermektedir. Glukozaminoglikanların hücre farklılaşmasının başlangıcında rol oynadığı düşünülmektedir.

7. Yara kontraksiyonu

Yara kontraksiyonunda amniyotik sıvı rol oynamaktadır. Erişkin ve fetal fibroblast kontraksiyonu amniyotik sıvı ile inhibe edilir ve bu etki fetal yaşın ilerlemesi, yara boyutunun artması ile azalır. İmmünohistokimyasal ve elektron mikroskopu ile yapılan birçok çalışma fetal yaralarda miyofibroblastların bulunduğunu göstermiştir.

Ancak, bu hücrelerin varlığı skar kontraksiyonu oluşumu ile doğru orantılı değildir. Haynes ve ark., açık fetal tavşan yaralarında kontraksiyonu ve sekonder iyileşmeyi gösterememişlerdir.³⁷ Yara kontraksiyonunun en önemli elemanı olan miyofibroblastların varlığı, hem elektron mikroskopisi hem de miyofibroblasta spesifik anti-musküler aktin antikoları kullanılarak gösterilememiştir.

Sonuçta fetal tavşan yara kontraksiyonunun oluşmaması; amniyotik bir sıvı inhibitörünün varlığı, fetal fibroblastlardaki kontraktıl fonksiyon defekti ve miyofibroblastların eksikliğine bağlı olduğu sonucuna varmışlardır. İlginç olarak Somasundaram tarafından yapılan bir çalışmada, hem fetal hem de erişkin fibroblast kontraksiyonunun amniyotik sıvı tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir.³⁸ Ayrıca in vitro olarak, fetal tavşanlarda eksizyonel yaraların amniyotik sıvıdan uzak tutulduğunda, 8 gün içinde iyileştiği gözlenmiştir. Burrington ise fetal kuzulardaki eksizyonel yaraların yara kontraksiyonu ile hızla iyileştiğini iddia etmektedir.³⁹ "Fibroblast-populated collagen lattice (FPCL)" kullanılarak yapılan çalışmalar, fetal tavşan dermal fibroblastların, erişkin fibroblastlara göre çok daha fazla, hem fetal hem de erişkin kollajen lattislerini kontrakte ettiğini göstermiştir.⁴⁰ Sopher 3. trimesterdeki maymunlarda eksizyonel fetal yaraların epitelize ve kontrakte olmasındaki başarısızlığı göstermiştir.^{41,42} Yine aynı model kullanılarak hem fetal hem de erişkin fibroblast kontraksiyonlarının, insan amniyotik sıvısı ile inhibe edildiğini kanıtlamıştır. Sonuç olarak; insan amniyotik sıvı fraksiyonlarının yara kontraksiyonunu inhibe ettiği açıkça gösterilmiştir. Bu çalışma patolojik yara iyileşmesi tedavisinde amniyotik sıvının klinik uygulanabilirliğini düşündürmüştür.

8. Büyüme faktörlerin rolü

Fetal yara iyileşmesinin safhalarının düzenlenmesiyle ilgili birçok teori vardır. Büyüme faktörü ve homeobox genler gibi DNA-bağlayan proteinler bunlardan birkaçıdır.⁴³ Mekanizma ne olursa olsun, bu olay inflamasyonun azalması ve artmış fibroblast ve epidermal proliferasyonun düzenlenmesi ile ilgilidir. Wang tarafından immuno-

histokimyasal analizlerle 47-kD heat shock protein (HSP47) tanımlanmıştır.⁴⁴ HSP47, kollajen oluşumunu hedefleyen bir moleküler şaperondur ve neonatal ratlarda yaralanmadan sonra artarken, fetal ratlarda artmamaktadır. Sonuç olarak, HSP47 yara iyileşmesi sırasında skar formasyonunun tespiti için önemli bir göstergedir.

Fetal yara, erişkin yara ile karşılaştırıldığında "Transforming growth factor- β (TGF- β)," "Platelet-derived growth factor (PDGF)," "Basic fibroblast growth factor (bFGF)" gibi çeşitli büyüme faktörlerinin aktivitesindeki düşüş ile karakterizedir. Bu büyüme faktörleri, fetüste aktive oldukları zaman çok kısa sürede ve hızla ortaya çıkarlar. Fetal yaraya ekzojen büyüme faktörlerinin eklenmesi skar oluşumuna neden olmaktadır. Krummel, polivinil alkollü süngerlere TGF- β ekleyerek fetal tavşanlara implante etmiş ve fibrozis ile akut inflamatuvar hücrelerin varlığını histolojik olarak göstermiştir.⁴⁵ Durham ise fetal fibroblastlarda, kollajen sentezindeki ve fibroblast proliferasyonundaki ekzojen TGF- β 'ya cevabın olduğunu gözlemlemiştir.⁴⁶ Ama lokal fetal yara ortamındaki TGF- β 'nın rolü açık değildir. Eksizyonel fetal tavşan yaralarına Delozier tarafından tek doz epidermal büyüme faktörü (EGF) verilmiş ve EGF sayesinde fetal tavşan yaralarında re-epitelizasyonun önemli derecede arttığı gözlenmiştir.⁴⁷ Eksizyonel fetal tavşan yaralarına TGF- α uygulamış ve hem amniyotik sıvı ile temas eden yaralarda hem de temas etmeyen yaralarda re-epitelizasyonun çok hızlı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörü (VEFG) endotelial hücreler için mitojeniktir ve yaralanmamış fetal rat derisinde geçiş periyodu esnasında ekspresyonu artar.⁴⁸ VEFG'nin skarsız fetal yaradaki seviyesi, skarlı fetal yara ya da erişkin yaralardaki seviyesinden çok daha yüksektir.⁴⁹ Bu raporların gözden geçirilmesi, fetal büyüme faktör ekspresyonunun hem tür hem de model bağımlı olduğunu düşündürmektedir. Gelecekte yapılacak çalışmalar fetal yara iyileşmesi esnasında farklılaşma, etki ve hücresele proliferasyonda büyüme faktörlerinin rolüne daha fazla ışık tutacaktır.

Tablo 1. Erişkin ve fetal yara iyileşme karakterlerinin karşılaştırılması.

Yara iyileşme karakterleri	Erişkin	Fetüs
Skar	Var	Yok
Hücre proliferasyonu	Yavaş	Hızlı
Kapanma hızı	Yavaş	Hızlı
Yara kabuğu	Var	Yok
Oksijen	Yüksek	Az
Sıvı çevre	Yok	Var
Steril çevre	Yok	Var
Deri ısı	Soğuk	Ilık
Akut inflamasyon	Yüksek	Az
Matriks oluşumu	Yavaş	Hızlı
TGF- β & bFGF	Yüksek	Az
Anjiyogenezis	Yüksek	Az
Epitelizasyon	Yavaş	Hızlı
Keratinizasyon	Var	İmmatür

9. Skar formasyonu

Fetal yara iyileşmesi ile erişkin yara iyileşmesi arasında önemli fenotipik farklılıklar vardır. Adzick erişkin ve fetal yara iyileşme karakterleri arasında bir karşılaştırma yapmıştır (Tablo 1).¹⁹ Skarla iyileşen erişkin cilt yaralanmasının aksine, fetal yara iyileşmesi yara onarımından çok, doku rejenerasyonu ve skarsız olarak gerçekleşir.

Tüm fetal dokular skarsız iyileşmez. Memeli fetüsünde yaralanma sonrası rejenere olabilen dokular kemik, cilt ve palatal muko-periosteumdur. Tendon, diyafragma, sinir, gastrointestinal traktus üzerinde yapılan çalışmalar hem fetüs hem de erişkinde iyileşmenin skar ile sonuçlandığını göstermiştir.²¹

Fetal yara iyileşmesi, cerrahi modellerle konjenital modeller arasında farklılık göstermez. Örneğin, farelerde dilantin ve keçilerde anabazin ile oluşturulan yarık dudak modellerinde, tıpkı cerrahi ile oluşturulan modellerdeki gibi skarsız iyileşme gözlenmiştir.^{6,21}

Fetal yaranın skarsız iyileşmesi için bir zaman sınırlaması vardır. Skarsız iyileşme ve yaranın boyutu, buna bağlı olarak da geçiş zamanı ile ilgili literatürde birbiriyle çelişkili birçok yayın vardır. Cass, fetal kuzuların sırtında gestasyonun 60-70-80 ve 90. günlerinde 2, 4, 6 ve 10 mm çapında sirküler eksizyonel yaralar oluşturmuş ve 14 gün sonra

değerlendirmiştir.⁵⁰ Sonuçta 10 mm çapında fetal yaraların 60 ila 70. gün arasında skarsız iyileştiği, 74 ila 84. günler arasında ise daha küçük fetal yaraların skarsız iyileştiği rapor edilmiştir. Ihara ratlar için skara geçiş zonunu 18-19. günler, Beanes 14-16. günler, Dang 16.5-18.5 günler arasında olduğunu rapor etmişlerdir.^{10,51,52} Geçiş zamanını Longaker koyunlar için, 100-120. günler, Lorenz ise bu sürenin maymunlarda 100-114. günler arasında olduğunu bildirmiştir.^{12,13}

İnsan fetüsü için kesin bir geçiş zamanı söylemek oldukça zordur. 9 mm'yi geçen eksizyonel yaralar gestasyonun herhangi bir döneminde skarla iyileşmektedir. 2 trimesterin erken dönemlerinden sonra, fetüsün yaşının da ilerlemesiyle, skarsız olarak iyileşebilen yaranın boyutu küçülmekte ve 3. trimestere gelindiğinde tüm yaralar skarla iyileşmektedir.⁵³

Fasiyal Dismorfolojilerde Fetal Cerrahinin Yeri

İn-utero skarsız iyileşme, yarık dudak ve damak gibi anomalilerle ilgili olan fasiyal dismorfolojilerdeki skar oluşumunu azaltabilir ya da engelleyebilir. Orta yüz geriliği ve göreceli prognatizm ile sonuçlanan maksiller hipoplazi, genelde yarık dudak ve/veya yarık damağın onarımını takiben cerrahi olarak oluşan skar formasyonunun sonucudur. Hayvanlarda post-natal yarık dudak onarımından sonra oluşan artmış dudak basıncı da progresif orta yüz hipoplazisi ile sonuçlanabilir. Yani, skarsız fetal yara iyileşmesinin temel avantajı, dudak ve damak skarının ters etkileri olmaksızın bozulmamış yüz büyümesidir.

Yine de yarık dudak ve damağın in-utero onarımını takiben oluşan skarsız iyileşme, fasiyal büyüme anormalliklerini tümüyle yok edemeyebilir. Şöyle ki; konjenital yarıklardaki intrinsek bir faktör, onarılan kadar, onarılmayan yarıklarda da fasiyal büyüme bozukluğuna etkide bulunmaktadır ve bu faktörlerin insidansı tahmin edilememektedir. Bu intrinsek bileşen, skar oluşumuyla ilişkilidir ve iyileşme sürecinin doğasından etkilenmez. Bununla birlikte skarın varlığı, intrinsek faktörün ekspresyonunu artırarak daha kötü bir fasiyal büyüme neden olabilir.²¹

Tablo 2. Fetal cerrahinin avantajları (Hodgen 1981).⁵⁶

1. Vital organ hasarını geridönüşümsüz olarak önleyebilir,
2. Organ sistemlerinin rediferensiyasyonuna ve rejenerasyonuna izin verir,
3. Eşsiz bir skarsız iyileşme sağlar,
4. İmmatür fetal immüitenin olması,
5. Ekstrakorporal desteğin gerekmemesi,
6. Maternal sirkülasyon yoluyla ilaçların transplesantal verilebilmesi,
7. Enfeksiyonla maternal immün faktörler sayesinde mücadele edilebilmesi.

Açık fetal cerrahi sadece yaşamı tehdit eden anomaliler için gerçekleştirilebilir. Günümüzde; kraniofasiyal anomaliler için fetal cerrahi hem anne hem de fetus için açık fetal cerrahinin tabiatında olan riskleri doğurabilir. Fakat bazı çalışmacılar yeni endoskopik cerrahi yaklaşımlarla, seçilmiş hasta gruplarında, anne ve fetüsteki riskleri en aza indirerek, fetal cerrahinin güvenle uygulanabileceğini savunurlar.^{54,55} Fetal cerrahinin avantajları Tablo 2'de özetlenmiştir.⁵⁶

Sonuç

Plastik cerrahide ana hedef, fonksiyon ve yapıların restorasyonu yanında, mümkün olan en az skarı oluşturmaktır. Gelecekte yapılacak çalışmalarla fetal yara iyileşmesinin tüm sınırlarını çözmek, ideal doku onarımı için güzel bir model oluşturabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Rowlatt U. Intrauterine wound healing in a 20-week human fetus. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1979; 381:353-61.
2. Harrison MR, Adzick NS, Jennings RW, et al. Antenatal intervention for congenital cystic adenomatoid malformation. *Lancet* 1990;336:965-7.
3. Langer JC, Harrison MR, Schmidt KG, et al. Fetal hydrops and demise from sacrococcygeal teratoma: Rationale for fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160(5 Pt 1): 1145-50.
4. Harrison MR, Adzick NS, Longaker MT, et al. Successful repair in utero of a fetal diaphragmatic hernia after removal of herniated viscera from the left thorax. *N Engl J Med* 1990;322:1582-4.
5. Crombleholme TM, Harrison MR, Langer JC, et al. Early experience with open fetal surgery for congenital hydronephrosis. *J Pediatr Surg* 1988;23:1114-21.
6. Hallock GG. In utero cleft lip repair in A/J mice. *Plast Reconstr Surg* 1985;75:785-90.
7. Hess A. Reactions of mammalian fetal tissues to injury II. *Skin. Anat Res* 1954;119:435-47.
8. Block M. Wound healing in the new-born opossum (*Didelphis virginianam*). *Nature* 1960;187:340-1.
9. Weiss P, Matoltsy AG. Wound healing in chick embryos in vivo and in vitro. *Dev Biol* 1959;1:302-26.
10. Ihara S, Motobayashi Y, Nagao E, Kistler A. Ontogenetic transition of wound healing pattern in rat skin occurring at the fetal stage. *Development* 1990; 110: 671-80.
11. Krummel TM, Nelson JM, Diegelmann RF, et al. Fetal response to injury in the rabbit. *J Pediatr Surg* 1987;22: 640-4.
12. Longaker MT, Whitby DJ, Adzick NS, et al. Studies in fetal wound healing. VI: Second and early third trimester fetal wounds demonstrate rapid collagen deposition without scar formation. *J Pediatr Surg* 1990;25:63-8.
13. Lorenz HP, Whitby DJ, Longaker MT, Adzick NS. Fetal wound healing. The ontogeny of scar formation in the non-human primate. *Ann Surg* 1993;217:391-8.
14. Rittenberg T, Longaker MT, Adzick NS, Ehrlich HP. Sheep amniotic fluid has a protein factor which stimulates human fibroblast populated collagen lattice contraction. *J Cell Physiol* 1991;149:444-50.
15. Somasundaram K, Prathap K. Intra-uterine healing of skin wounds in rabbit fetuses. *J Pathol* 1970;100:81-6.
16. Mulvihill SJ, Stone MM, Fonkalsrud EW, Debas HT. Trophic effect of amniotic fluid on fetal gastrointestinal development. *J Surg Res* 1986;40:291-6.
17. Dahl L, Hopwood JJ, Laurent UB, Lilja K, Tengblad A. The concentration of hyaluronate in amniotic fluid. *Biochem Med* 1983;30:280-3.
18. Harris MC, Mennuti MT, Kline JA, Polin RA. Amniotic fluid fibronectin concentrations with advancing gestational age. *Obstet Gynecol* 1988;72:593-5.
19. Adzick NS, Lorenz HP. Cells, matrix, growth factors and the surgeon. The biology of scarless fetal wound repair. *Ann Surg* 1994;220:10-8.
20. Longaker MT, Whitby DJ, Ferguson MW, Lorenz HP, Harrison MR, Adzick NS. Adult skin wounds in the fetal environment heal with scar formation. *Ann Surg* 1994; 219:65-72.
21. Stelnicki EJ, Longaker MT, Weinzwieg J. Te Fetal wound, Weinzwieg J, ed. *Plastic Surgery Secrets*. 1st ed. Philadelphia: Hanley&Belfus, Inc; 1999. p.34-6.
22. Hunt TK, Zederfeldt B, Goldstick TK. Oxygen and healing. *Am J Surg* 1969;118:521-5.
23. Bracaglia R, Montemari G, Rotoli M, Petresino R. Variation in acute phlogistic reactions in the skin of rabbit fetuses. *Ann Plast Surg* 1982;9:175-9.
24. Mackool RJ, Gittes GK, Longaker MT. Scarless healing. The fetal wound. *Clin Plast Surg* 1998;25:357-65.
25. Hallock GG, Rice DC, Merkel JR, DiPaolo BR. Analysis of collagen content in the fetal wound. *Ann Plast Surg* 1988;21:310-5.
26. Merkel JR, DiPaolo BR, Hallock GG, Rice DC. Type I and type III collagen content of healing wounds in fetal and adult rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1988;187:493-7.

27. Smith LT, Holbrook KA, Madri JA. Collagen types I, III and V in human embryonic and fetal skin. *Am J Anat* 1986;175:507-21.
28. Olutoye OO, Cohen IK. Fetal wound healing: An overview. *Wound Repair Regen* 1996;4:66.
29. Longaker MT, Adzick NS. The biology of fetal wound healing: a review. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:788-98.
30. Decker M, Chui ES, Dollbaum C, et al. Hyaluronic acid stimulating activity in sera from the bovine fetus and from breast cancer patients. *Cancer Res* 1989;49:3499-505.
31. Longaker MT, Whitby DJ, Ferguson MW, et al. Studies in fetal wound healing: III. Early deposition of fibronectin distinguishes fetal from adult wound healing. *J Pediatr Surg* 1989;24:799-805.
32. Shepard S, Becker H, Hartmann JX. Using hyaluronic acid to create a fetal-like environment in vitro. *Ann Plast Surg* 1996;36:65-9.
33. Alaish SM, Yager D, Diegelmann RF, Cohen IK. Biology of fetal wound healing: Hyaluronate receptor expression in fetal fibroblasts. *J Pediatr Surg* 1994;29:1040-3.
34. Whitby DJ, Longaker MT, Harrison MR, Adzick NS, Ferguson MW. Rapid epithelialisation of fetal wounds is associated with the early deposition of tenascin. *J Cell Sci* 1991;99(Pt 3):583-6.
35. Mackie EJ, Tucker RP, Halfter W, Chiquet-Ehrismann R, Epperlein HH. The distribution of tenascin coincides with pathways of neural crest cell migration. *Development* 1988;102:237-50.
36. Whitby DJ, Ferguson MW. The extracellular matrix of lip wounds in fetal, neonatal and adult mice. *Development* 1991;112:651-68.
37. Haynes JH, Krummel TM, Schatzki PF. Histology of the open fetal rabbit wound. *Surg Forum* 1989;40:558-60.
38. Somasundaram K, Prathap K. The effect of exclusion of amniotic fluid on intra-uterine healing of skin wounds in rabbit foetuses. *J Pathol* 1972;107:127-30.
39. Burrington JD. Wound healing in the fetal lamb. *J Pediatr Surg* 1971;6:523-8.
40. Krummel TM, Ehrlich HP, Nelson JM, et al. Fetal wounds do not contract in utero. *Surg Forum* 1989;40:613-4.
41. Sopher DA. A study wound healing in the foetal tissues of the cynomolgus monkey. *Lab Anim Hand-book* 1975;6:327-35.
42. Sopher DA. Future prospects for fetal surgery. In: Berry CL, Poswillo DE, eds. *Teratology: Trends and Applications*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1975. p.165.
43. Colwell AS, Longaker MT, Lorenz HP. Fetal wound healing. *Front Biosci* 2003;8:1240-8.
44. Wang ZL, Inokuchi T, Ikeda H, et al. Collagen-binding heat shock protein HSP47 expression during healing of fetal skin wounds. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31:179-84.
45. Krummel TM, Nelson JM, Diegelmann RF. Fetal response to injury and its modulation with transforming growth factor beta. *Surg Forum* 1987;38:622.
46. Durham LA 3rd, Krummel TM, Cawthorn JW, Thomas BL, Diegelmann RF. Analysis of transforming growth factor beta receptor binding in embryonic fetal, and adult rabbit fibroblasts. *J Pediatr Surg* 1989;24:784-8.
47. Delozier J, Nanney LB, Hagan K. Epidermal growth factor enhances fetal epithelialization. *Surg Forum* 1987;38:623.
48. Beanes SR, Dang C, Soo C. Differential expression of vascular endothelial growth factor in fetal wounds. *Wound Repair Regen* 2001;9:154-5.
49. Dang C, Ting K, Soo C, Longaker MT, Lorenz HP. Fetal wound healing current perspectives. *Clin Plast Surg* 2003;30:13-23.
50. Cass DL, Bullard KM, Sylvester KG, Yang EY, Longaker MT, Adzick NS. Wound size and gestational age modulate scar formation in fetal wound repair. *J Pediatr Surg* 1997;32:411-5.
51. Beanes SR, Hu FY, Soo C, et al. Confocal microscopic analysis of scarless repair in the fetal rat: Defining the transition. *Plast Reconstr Surg* 2002;109:160-70.
52. Dang CM, Beanes SR, Lee H, Zhang X, Soo C, Ting K. Scarless fetal wounds are associated with an increased matrix metalloproteinase-to-tissue-derived inhibitor of metalloproteinaseratio. *Plast Reconstr Surg* 2003;111:2273-85.
53. Bullard KM, Longaker MT, Lorenz HP. Fetal wound healing: Current biology. *World J Surg* 2003;27:54-61.
54. Longaker MT, Whitby DJ, Adzick NS, Kaban LB, Harrison MR. Fetal surgery for cleft lip: A plea for caution. *Plast Reconstr Surg* 1991;88:1087-92.
55. Estes JM, Whitby DJ, Lorenz HP, et al. Endoscopic creation and repair of fetal cleft lip. *Plast Reconstr Surg* 1992;90:743-6.
56. Hodgen GD. Antenatal diagnosis and treatment of fetal skeletal malformations. With emphasis on in utero surgery for neural tube defects and limb bud regeneration. *JAMA* 1981;246:1079-83.