

DERLEME

İntrauterin Yara İyileşmesinin Biyolojisi

Güzin Yeşim ÖZGENEL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Yara iyileşmesinin bir sonucu olan kutanöz skar oluşumu, normal deri yapısındaki fonksiyonel ve yapısal bir bozukluk olarak tanımlanabilir. Belli hayvan modellerinde fetusun ektoderminde oluşturulan yaraların skar oluşmadan iyileştiğini gösteren deneysel çalışmalar, fetal iyileşmenin biyolojisi ve erişkin modelinde skar oluşumunun manipülasyonu konusu ile ilgili hızla gelişen bir cerrahi araştırma alanı yaratmıştır. Bu konuda ki yapılacak olan yeni çalışmalara ışık tutması açısından bu makalede, intrauterin yara iyileşmesinin özelliklerinin anlatılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Fetal yara iyileşmesi. İnsan amniotik sıvısı. Fetal doku. Erişkin yara iyileşmesi.

The Biology of Intrauterine Wound Healing

ABSTRACT

Cutaneous scarring may be defined as the functional and structural disturbance of the normal skin architecture as an end product of the wound healing process. The experimental studies which show that fetal wounds created heal without scar formation in certain animal models have created a rapidly growing field of surgical research regarding the biology of fetal healing and the manipulation of scar formation in adult models. In this paper, it was aimed to review the characteristics of intrauterine wound healing in order to light the way for the new investigations on this subject.

Key Words: Fetal wound healing. Human amniotic fluid. Fetal tissue. Adult wound healing.

Yara iyileşmesinin temel süreçlerinden biri olan skar oluşumu, fonksiyonel, kozmetik ve gelişimsel açıdan özellikle çocuklarda olumsuz etkileri olan önemli bir tıbbi problemdir. Cerrahi sonrası gelişen skarın önlenmesi veya azaltılması plastik cerrahinin en büyük hedefidir.

Harrison ve arkadaşları tarafından, konjenital fatal anomalilerin intrauterin onarımı sırasında, insan fetusunda oluşturulan kesi hattının skar oluşmadan iyileştiği gözlemlendi¹. Rowlett, gebeliğin 2. trimesterinde, insan fetusunda yaranın mezenşimal proliferasyonla iyileştiğini ve erişkinde normal iyileşmede görülen skar formasyonunun oluşmadığını göstererek bu klinik gözlemi ispatladı². Son yıllarda yapılan deney-

sel çalışmaların sonuçları da, bu klinik gözlemleri desteklemektedir³⁻⁸.

Erişkinde eksizyonel yara iyileşmesi, akut enflamasyon, fibroblast proliferasyonu, angiogenezis, kollajen ve matriks sentezi, kontraksiyon ve fibrozisten oluşmaktadır. Sonuçta olgun skar dokusu içeren kapanmış bir yara elde edilir. Bu süreç içerisinde en önemli fazlardan biri yara kontraksiyonudur. Kontraksiyon artarsa kontraktür gelişir⁹. Bu da yanık yaralanmalarından sonra sıklıkla gördüğümüz kozmetik deformite ve fonksiyonel bozukluk ile sonuçlanır¹⁰. Fetusda ise eksizyonel yara iyileşmesi, enflamasyon, granülasyon dokusu, yara kontraksiyonu ve kollajen depolanması olmadan gerçekleşmektedir². Erişkin ve fetal doku yara iyileşmesi arasında ki bu farklılıklar, fetusun yara iyileşmesinde gösterdiği özelliklerin erişkinine uyarlanması açısından önemlidir.

Geliş Tarihi: 05.01.2004
Kabul Tarihi: 22.06.2004

Yard. Doç. Dr. Güzin Yeşim ÖZGENEL
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı,
El Cerrahisi Bilim Dalı
16059 Görükle/BURSA
Tel: 0 224 4428193
Faks: 0 224 4428079
e-mail: gozgenel@yahoo.com

Fetal Yara İyileşmesinin Özellikleri

Fetal hücre, fetal çevre veya her ikisinin kombinasyonunun fetal tip iyileşmeden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

1. Hormonal farklılık: Travmaya cevapta endokrin sistemde işe katılır. Erişkinle karşılaştırıldığında, fetus fonksiyonel olarak farklı bir endokrin sistem içerir. Örneğin fetusda adrenal bez karaciğer büyüklüğünde ve büyük bölümü fetal zondan oluşur. Adrenal bezin steroid sekresyonu stress altında olmayan erişkinde ki sekresyonun 10 mislidir. Farklı hormonal miktar doku onarımını etkileyebilir¹¹.

2. İmmün sistem: Fetus immunolojik olarak immatürdür. Nötropeni vardır ve antijenik uyarılım yoktur. Kompleman sistem gelişmemiştir. Sonuçta fetal yaralanmada minimal enflamatuvar cevap gelişir. Adzick, fetal tavşan yarasında polimorfonükleer lökositlerin ve makrofajların olmadığını gösterirken, bir diğer çalışmada ise kobay yarasından nötrofilleri elimine etmenin skar formasyonunu azaltmadığı gösterilmiştir¹².

3. Fetal çevre: Hyaluronik asit (HA), hyaluronik asit-stimüle edici aktivatör (HASA) ve peptid büyüme faktörlerinden zengin amniotik sıvıdan oluşmaktadır. Steril, protektif ve termal stabil bir ortamdır. Fetal koyun çalışmalarında, fetal yaranın amniotik sıvıdan uzaklaştırılmasının skarsız onarımı engellemediği ve başka bir çalışmada erişkin cilt fetusa transplante edildiğinde skar formasyonu ile iyileştiği gösterilmiştir^{13,14}. Diğer bir çalışmada, erişkin hayvanda silikon implant çevresine tek doz amniotik sıvı verilmesinin seyrek hücreler içeren gevşek tipte bir stroma yapısında ince bir kapsül oluşmasına neden olduğu rapor edilmiştir¹⁵. Bizim tarafımızdan gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda, insan amniotik sıvısının tendon çevresi yapışıklık gelişimini azalttığı ve periferik sinir onarımlarından sonra perinöral skar oluşumunu azaltarak sinir rejenerasyonunu artırdığı gösterilmiştir^{16,17}.

4. Fetal hücre: Gebeliğin 4. ve 24. haftaları arasında fetusun en dış tabakası "periderm" denen birçok mikrovillus içeren bir cilt ile kaplıdır. Periderm, amniotik sıvının absorpsiyonunu sağlar. Fetusun tüm dokuları, fetal cilt yara iyileşmesinin rejeneratif özelliklerini içermez. Klinikte fetal diaframatik herninin onarımından sonra intraabdominal adezyonlar görülmüştür¹⁸. Sonuçta fetal mezotelyal yaralar fetal cilt yaralarından farklı iyileşir. Çizgili kas dokusunda da rejenerasyon skar oluşumu görülmeden gerçekleşmektedir¹⁹.

5. Fetal oksijenizasyon: Fetus kısmen hipoksemiktir. Gebelik süresince fetal oksijen basıncı düşüktür. Buna rağmen, gebeliğin geç evresinde fetal tip iyileşmeden erişkin tip iyileşmeye doğru geçiş vardır¹¹.

6. Ekstrasellüler matriks: HA, kollajen, adezyon glikoproteinleri ve reseptörleri (integrin) içerir.

A. Kollajen: Erişkinde iyileşmiş matriks tamamen disorganize kollajenden oluşur. Normal dermisin yerini almıştır ve sonuçta skar formasyonu gelişir. Fetal yarada ise kollajen organize edilir. Erişkinde göre

yarada daha erken ve daha hızlı olarak belirir. Dermal matriks retiküler tipte kollajenden oluşur¹¹.

B. Hyalüronik asit: Büyük, lineer, polianyonik bir glikozaminoglikandır. Zayıf (-) yüklü olduğu için, kollajen içindeki (+) yüklü aminoasitlerle kuvvetli iyonik bağ geliştirme olasılığı düşüktür. Sonuçta, yüksek oranda ki HA normal skar dokusunda var olan yoğun sıkı kollajen yerine dağınık organize kollajen depolanmasına neden olur²⁰. Başlangıçta HA hem erişkin hem de fetal yara da mevcuttur. Her ikisinde de 3. günde pik yapar. Erişkinde 3. günden sonra azalmaya başlar ve 7. günden itibaren ölçülemeyecek seviyelere iner. Erişkinde, HA depolanmasını takiben hyaluronidaz enzimi de depolanır, 3. günden itibaren aktivitesi artar ve HA'ı sülfatlanmış glikozaminoglikana parçalar. Bu ürün kollajenin skar paterni şeklinde depolanmasına neden olur²¹. Fetusda ise 3 hafta boyunca belirgin şekilde HA yüksek seviyede bulunur. HA'in fetal yarada uzun süre yüksek seviyede olması, yaranın skar ve fibrozis yerine rejenerasyonla iyileşmesini sağlayan mezenkimal bir sinyaldir²². Fetusda HA, fetal serum, amniotik sıvı ve pek çok fetal doku hücresinde bulunan HASA nedeniyle yüksek seviyede bulunur. HASA, koryonik villüsler ve fetal böbrekler tarafından sentezlenen bir glikoproteindir. Erişkin yara sıvısında hiç bir zaman tespit edilmemiştir²³. HA, fetal yarada hücrenin mobilitesini, proliferasyonu ve rejenerasyonunu kolaylaştırır²⁴. Fibroblast tarafından tip 3 kollajen sentezini artırır. Fetal dokuda tip 3 kollajen erişkinde göre daha fazladır. Tip 1/3 oranı kollajen fibrillerinin çapını gösterir. Bu oran küçüldükçe fibrillerin çapı da küçülür²⁵. Fibroplazi, kollajen depolanması ve neovaskularizasyonu azaltır. HA seviyesinde azalma olduğunda büyüme faktörlerinin etkisi artar ve erişkin tipi iyileşme görülür. HA'den zengin doku anjiogenezi inhibe ederken, degradasyon ürünleri ise neovaskularizasyonu stimüle eder²⁶. Deneysel çalışmalarda erişkin yarasına HA uygulamasının yarada skarı azalttığı gösterilmiştir²⁷.

C. Adezyon glikoproteinleri ve reseptörleri: Embryogenez ve yara iyileşmesi sırasında migrasyon hücreleri ve ekstrasellüler matriks arasında spesifik bağlantılar gelişir. Ekstrasellüler matriks (Tenaskin, fibronektin gibi), hücre adezyonunun ve migrasyonunun yapı iskelesini oluşturur²⁵. Fetal yara matriksinde fibronektin ve tenaskin adultta göre daha çabuk depolanır ve hızlı reepitelizasyona neden olur²⁴.

7. Peptid büyüme faktörleri: En önemlisi transforming büyüme faktörüdür (TGF). Hücre proliferasyonunda, regülasyonunda, konnektif doku metabolizmasında, anjiogenezde ve fibroblast indüksiyon sonrası fibronektin ve kollajen depolanmasında, fibroblast kemotaksisinde rol oynar²⁸. Fetal yara alanında TGF üretiminde artış görülmez iken, adultta ise makrofajlarda TGF seviyesinde belirgin bir artış gözlenir. Bu da, TGF'in kollajen depolanması ve fibrozis artırıcı etkisi nedeniyle adultta yara iyileşme-

Intrauterin Yara İyileşmesinin Biyolojisi

sinin fetal dokudan neden farklı olduğunu açıklayabilir²⁹.

8. Kontraksiyon: Amniotik sıvının fetal cilt kontraksiyonu üzerine inhibe edici etkisinin olup olmadığı çelişkilidir. Bulgular hayvan modellerindeki çalışmalara dayanır. Sommasundaram ve Prathrap tavşan fetusunda oluşturulan eksizyonel yarayı karşılaştırmalı olarak silastik bir tabaka ile amnion sıvıdan ayırmıştır. Amniotik sıvıdan ayrılan yarada kontraksiyon ve epitelizasyon, amniotik sıvı ile temasda olan yarada ise iyileşmenin olmadığı saptanmıştır^{30,31}. Yara kontraksiyonunun oluşmamasında, fetal fibroblastların yetersizliğinden çok amniotik sıvının inhibe edici etkisi üzerinde durulmuştur³².

9. Geçiş yarası: Gebelik periodunda fetal tip onarımdan adult tip onarıma geçiş deneysel olarak hayvan modellerinde gösterilmiştir. Bu geçiş kademelidir. İlk önce deri ek yapılarının oluşmadığı bir onarım gerçekleşir. Dermis retiküler tipte kollajenden oluşur. Bu yara geçiş yarasıdır. Tam bu dönemde HA ve HASA seviyelerinde düşme tespit edilir. Gebelik periodunda HASA ve HA sentezinde iki patern görülmektedir. Erken ve orta gebelik evresinde fetal yara sıvısında HASA ve HA seviyeleri belirgin derecede yüksektir. Bu patern skar oluşmadan gelişen yara iyileşmesi ile uyumludur. Üçüncü trimestirin erken evresinde ise, yara sıvısında HASA ve HA seviyelerinde düşüş görülür. Bu dönemde skar formasyonu görülmektedir³². İnsanda ise geçiş yarasının gebeliğin hangi perioduna denk geldiği henüz kesin bilinmemektedir.

Fetal Cerrahi Girişimin Plastik Cerrahide Yeri

Fetal yaraların skar formasyonu oluşmadan iyileşmesi ve konjenital fatal defektlerin başarılı intrauterin operasyonları, fatal olmayan defektlerin özellikle yarık dudak-damak, kraniosinosis, amniotik band vakalarının in utero onarımını gündeme getirmiştir³³. Fetal cerrahinin yarık damak ve dudak onarımı üzerine sağlayacağı yararlar deneysel olarak hayvan modellerinde gösterilmiştir. Bu yararlar, skar oluşmaması, maksiller büyümede asimetri gelişmemesi ve skara bağlı gelişen sekonder nazal deformitenin oluşmamasıdır³⁴⁻³⁹.

Fatal olmayan konjenital anomalilerin düzeltilmesinde fetal cerrahi girişim uygulamadan önce belli problemler çözülmelidir. Öncelikle, ultrasonun tanı koymada doğruluk derecesi henüz belli değildir. Yanlış (+) sonuçların sıklığı bilinmemektedir. Diğer taraftan, fetal cerrahi girişimin gebeliğin hangi periodunda yapılmasının uygun olduğu da henüz belli değildir. 22. gebelik haftasından önce müdahalede bulunulursa abortus, 30. gebelik haftasından sonra operasyon yapılırsa erken doğum insidansı artmakta, aradaki güvenli periodda düşük görülme insidansı ise bilinmemektedir. Bunun yanı sıra, hay-

van modellerinde, 3. trimestirin erken evresinde yara iyileşmesinin fetal tipten adult tipe geçiş gösterdiği saptanmıştır. İnsanlarda ise bu geçiş zamanı tam bilinmemekle birlikte, gebeliğin 24. haftasından sonra skar oluşumu başladığı gözlenmiştir^{30,39}.

Sonuç

Fetal yara iyileşmesinin altında yatan sırların çözülmesi, ideal doku onarımı için temel prensiplerin oluşturulmasını sağlayabilir. Skar ve fibrozis, hemen hemen tıbbın her dalında görülen belli hastalıklarda temel nedeni oluşturduğundan, bu konuda yapılacak olan çalışmaların erişkinde gelişen skarın modülasyonunda büyük önemi olacaktır.

Kaynaklar

1. Harrison MR, Filly RA, Golbus MS, et al. Fetal treatment. N Engl J Med 1982;307:1651-2.
2. Lorenz HP, Longaker MT, Perkacha LA, et al. Scarless wound repair: a human fetal skin model. Development 1992;114:253-9.
3. Goss AN. Intrauterine healing of fetal rat oral mucosal, skin and cartilage wounds. J Oral Pathol 1977;6:35-8.
4. Viljanto J, Thomasson B, Pikkarainen J, et al. Foetal connective tissue regeneration. Acta Chir Scand 1975;141:85-9.
5. Krummel TM, Nelson JM, Diegelmann RF, et al. Fetal response to injury in the rabbit. J Pediatr Surg 1987;22:640-4.
6. Burrington JD. Wound healing in the fetal lamb. J Pediatr Surg 1971;6:523-8.
7. Sopher D. A study of wound healing in the foetal tissues of the cynomolgus monkey. Lab Anim Handbook 1975;6:327-35.
8. Hallock GG, Rice DC, and McClure HM. In utero lip repair in the rhesus monkey: An update. Plast Reconstr Surg 1987;80:855-8.
9. Mathes SJ, Abouljoud M: Wound healing. In Davis JH,(ed). Clinical surgery. St Louis: Mosby;1987.pp.
10. Cohen IK, and Diegelmann RF. Wound healing in cosmetic surgery: An overview. In R. Ross (Ed.), Problems in Aesthetic Surgery: Biological causes and clinical solutions. St. Louis: Mosby; 1986. pp.
11. Longaker MT, and Adzick NS. The biology of fetal wound healing: A review. Plast Reconstr Surg 1991;87:788-98.
12. Adzick NS, Harrison MR, Glick PI, et al. Comparison of fetal, newborn and adult wound healing by histologic, enzyme-histochemical, and hydroxyproline determination. J Pediatr Surg 1985;20:315-9.
13. Ledbetter SM, Morykwas MJ, et al. The effects of total and partial amniotic fluid exclusion on excisional fetal rabbit wounds. Ann Plast Surg 1991;27:139-43.
14. Longaker MT, Whitby DJ, Ferguson JWM, et al. Adult skin wounds in the fetal environment heal with scar formation. Ann Surg 1994;219:65-72.
15. Çek DI, Özer K, Perk C ve ark. Histologic changes in capsule formation around silicone implants after a single dose injection of amniotic fluid. Eur J Plast Surg 1992;15:289-91.
16. Özgenel GY, Şamlı B, Özcan M. Effects of human amniotic fluid on peritendinous adhesion formation and tendon healing after flexor tendon surgery in rabbits. J Hand Surg 2001;26:332-9.

17. Özgenel GY, and Filiz G. Effects of human amniotic fluid on peripheral nerve scarring and regeneration in rats. *J Neurosurg* 2003;98:371-7.
18. Harrison MR, Langer JC, Adzick NS, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. Initial clinical experience. *J Pediatr Surg* 1990;25:47-57.
19. Rowsell AR. The intrauterine healing of foetal muscle wounds: Experimental study in the rat. *Br J Plast Surg* 1984;37:635-42.
20. Hegard D, and Paulsson M. Structure and metabolism of proteoglycans. In K.A. Piez and A. H. Reddi (Eds.), *Extracellular matrix biochemistry*. New York: Elsevier, 1984. Pp. 277-280.
21. Nimni ME, and Harkness RD. Molecular structure and functions of collagen. In M.E. Nimni (Ed.), *Collagen*, Vol. 1: *Biochemistry*. Boca Raton, Fla.: CRC Press, 1988. Pp. 43-45
22. Longaker MT, Chiu ES, Adzick SN, et al. Studies in fetal wound healing. V. A prolonged presence of hyaluronic acid characterizes fetal wound fluid. *Ann Surg* 1991;213:292-6.
23. Longaker MT, Hall JL, Stair SE, et al. Studies in fetal wound healing. VII. Fetal wound healing may be modulated by hyaluronic acid stimulating activity in amniotic fluid. *J Pediatr Surg* 1990;25:430-3.
24. Longaker MT, Whitby DJ, Ferguson MW, et al. Studies in fetal wound healing: Early deposition of fibronectin distinguishes fetal from adult wound healing. *J Pediatr Surg* 1989;24:799-805.
25. Merkel JR, DiPaolo BR, Hallock GG, and 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.
26. Mast BA, Haynes JH, Krummel TM, et al. In vivo degradation of fetal wound hyaluronic acid results in increased fibroplasias, collagen deposition, and neovascularization. 1992;89:503-7.
27. Estes JM, Adzick SN, Harrison MR, et al. Hyaluronate metabolism undergoes an ontogenic transition during fetal development: Implications for scar-free wound healing. *J Pediatr Surg* 1993;28:1227-31.
28. Krummel TM, Michna AB, Thomas BL, et al. Transforming growth factor beta induces fibrosis in a fetal wound model. *J Pediatr Surg* 1988;23:647-52.
29. Nath KR, LaRegina M, Markham H, et al. The expression of transforming growth factor type beta in fetal and adult rabbit skin wounds. *J Pediatr Surg* 1994;29:418-21.
30. Somasundaram K, Prathrap K. Intrauterine healing of skin wounds in rabbit foetus. *J Pathol* 1970;100:81-6.
31. Somasundaram K, Prathrap K. The effect of exclusion of amniotic fluid on intrauterine healing of skin in rabbit fetuses. *J Pathol* 1972;107:127-30.
32. Krummel TM, Ehrlich HP, Nelson JM, et al. Fetal wounds do not contract in utero. *Surg Forum* 1989;40:613-4.
33. Çek İşçen D. Intrauterin yara iyileşmesinin özellikleri ve fetusa yapılan cerrahi girişimler. *Klinik Gelişim* 5 1992:1868-70.
34. Dado DV, Kernahan DA, and Gianopoulos JG. Intrauterine repair of cleft lip: What's involved? (Discussion) *Plast Reconstr Surg* 1990;85:461-7.
35. Longaker MT, Dodson TB, Leonard B, Kaban DMD. A rabbit model for fetal cleft cleft repair *J Oral Maxillofac Surg* 1990;48:714-9.
36. Harling TR, Stelnicki EJ, Hedrick MH, Longaker MT. In utero models of craniofacial surgery. *World J Surg* 2003;27:108-16.
37. Crombleholme TM, Dirkes K, Whitney TM, et al. Amniotic band syndrome in fetal lambs. I. Fetoscopic release and morphometric outcome. *J Pediatr Surg* 1995;30:974-8.
38. Lorenz HP, and Longaker MT. In utero surgery for cleft lip/palate: minimizing the "Ripple effect" of scarring. *J Craniofac Surg* 2003;14:504-11.
39. Dostal GH, Gamelli RL, et al. Fetal wound healing. *Gynecol Obstet* 1993;176:299-306.