

T.C.
Harran Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

**MEKONYUMUN FETAL YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

Dr. Mehmet Erdal Memetoğlu

Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Mete KAYA

ŞANLIURFA
2006

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Cerrahisi Kliniği'nde uzmanlık eğitimi sırasında tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Selçuk YÜCESAN, Sayın Doç. Dr. Turan KANMAZ, Sayın Doç. Dr. Mete KAYA ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet Emin BOLEKEN'e teşekkür ederim. Çalışmalarımın sürdürülmesinde her türlü desteği sağlayıp, histopatolojik incelemeleri yapan Sayın Yrd. Doç. Dr. İlyas ÖZARDALI' ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Derinin Embriyolojik Gelişimi	3
2.1.1. Epidermis	3
2.1.2. Dermis	3
2.2. Derinin Morfolojik Yapısı ve Fonksiyonu	4
2.3. Yetişkin Yara İyileşmesi	7
2.3.1. Koagülasyon/Yangı Fazı	8
2.3.2. Onarım (Proliferasyon) Fazı	10
2.3.3. Maturasyon (Remodeling) Fazı	12
2.3.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	13
2.4. Yara İyileşmesinin Histopatolojisi	15
2.5. Fetal Yara İyileşmesi	17
2.6. İntrauterin Defekasyon	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Deney Hayvanları ve Etik Kurul İzni	21
3.2. Gebelik Oluşturma Yöntemi	21
3.3. Mekonyumlu Amniyotik Sıvı Oluşturma Yöntemi	22
3.4. Fetal Yara Oluşturma Yöntemi	22
3.5. Grupların Oluşturulması	23
3.5.1. Kontrol Grubu (n=32)	23
3.5.2. Deney Grubu (n=34)	23
3.6. İşlem Sonrası Takip ve Bakım	24

3.7. Örneklerin Toplanma Şekilleri	24
3.8. Sakrifikasyon Yöntemi	25
3.9. Histopatolojik İnceleme	25
3.10. İstatistikler	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	37
7. KAYNAKLAR	38

TABLULARIN LİSTESİ

TABLULAR	SAYFA NO
Tablo I : Yara iyileşmesini etkileyen faktörler	14
Tablo II : Fetal yara iyileşmesi ve yetişkin yara iyileşmesi arasındaki temel farklar	18
Tablo III: Gruplara göre gebe sıçanların ölen veya rezorbe olan fetüs sayıları	26
Tablo IV: Gruplara göre fetal sıçanların sayısı, ağırlıkları ve seks dağılımı	26
Tablo V: Fetüslerin kesi yerlerinden hazırlanan preparatların histopatolojik olarak değerlendirilmesinde MNH ve fibroblast infiltrasyonu puanlamasının gruplara göre ortalamaları	27

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİLLER	SAYFA NO
Şekil 1: Derinin şematik vertikal kesiti	7
Şekil 2: Yara iyileşmesi dönemleri	8
Şekil 3: İyileşme fazları ve yara gerilim kuvveti	12
Şekil 4: İntrauterin 16. günde fetal sıçanların laparotomi kesilerinden dışarı doğurtulması	23
Şekil 5: Fetüslerin sırt bölgelerinde cerrahi yaraların oluşturulması	24
Şekil 6: Yaraların histopatolojik puanlanması	28
Şekil 7: Kontrol grubu yara iyileşmesinde minimal yangı yanıtı	28
Şekil 8: Deney grubu fetal sıçanlarda orta derece MNH infiltrasyonu	29
Şekil 9: Deney grubu yara iyileşmesinde ileri derece MNH infiltrasyonu	29
Şekil 10: Deney grubu yara iyileşmesinde yoğun MNH infiltrasyonu	30
Şekil 11: Deney grubu yara iyileşmesinde orta derece yangı yanıtı	30

KISALTMALAR

1. PNL	Polimorfo nüveli lökosit
2. FGF	Fibroblast büyüme faktörü
3. HETE	Hidroksi eikosa tetra enoik asit
4. 5-HPETE	5-hidroperoksi eikosa tetra enoik asit
5. PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
6. IL-1	İnterlökin-1
7. IL-2	İnterlökin-2
8. MNH	Mono nükleer hücre
9. PGE ₁	Prostoglandin E ₁
10. MDGF	Makrofaj kaynaklı büyüme faktörü
11. TGF- β	Transforming büyüme faktörü-beta
12. TGF- α	Transforming büyüme faktörü-alfa
13. LDGF	Lökosit kaynaklı büyüme faktörü
14. CTGF	Bağ dokusu büyüme faktörü
15. KGF	Keratinosit büyüme faktörleri
16. IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
17. HGH	İnsan büyüme hormonu
18. TNF α	Tümör nekroz faktör alfa
19. PGE ₂	Prostoglandin E ₂

ÖZET

Prenatal tanı yöntemlerinin gelişimi ile doğumsal anomalilere erken tanı konulması fetal cerrahi girişimleri daha fazla gündeme getirmiştir. Fetal cerrahinin avantajları arasında, yara iyileşmesinde skar ve yara kontraksiyonunun olmaması ve yetişkin yaralara göre daha hızlı yara iyileşmesinin olması başta gelmektedir. Ancak fetal stres gibi durumlarında meydana gelebilecek intrauterin defekasyon, amniyon sıvısının mekonyum ile boyanmasına neden olabilir ve fetal cerrahi yaraları etkileyebilir. Bu çalışma, fetal deride oluşturulan cilt yaralarının iyileşmesinde mekonyumun etkilerini araştırmak amacı ile yapılmıştır.

20 adet gebe Wistar Albino cinsi sıçan her birinde 10 sıçan olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Hamileliğin 16. günü anne sıçanlara laparotomi uygulandı, histerotomi yapılmadan fetal sıçanlara cilt-ciltaltı kesi yarası oluşturuldu ve işlem sonunda uterus içine 0,5 mL izotonik süspansiyonu (Kontrol grubu, n=32) ve mekonyum süspansiyonu (Deney grubu, n=34) verildi. Laparotomileri kapatılan anne sıçanlara 21. gün tekrar laparotomi uygulandı ve fetal sıçanlar toplandı. Toplanan fetusların sırt yaraları makroskopik ve histopatolojik olarak yaralarda renk, mekonyum pigment varlığı, granülasyon dokusu, skar dokusu yönünden değerlendirildi. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Her iki grupta skar oluşumu gözlenmedi. Deney grubunda minimal koyu pigmentasyon dışında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Histopatolojik olarak, mekonyumlu amniyotik sıvı verilen grupta belirgin mononükleer hücre ve fibroblast infiltrasyonu görüldü. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

Çalışmada, mekonyumlu amniyotik sıvının yara iyileşmesini olumsuz etkilediği gösterildi. Ancak, bu etkinin makroskopik düzeyde olmadığı görüldü.

Anahtar Sözcükler: Fetal yara iyileşmesi, mekonyum, intrauterin cerrahi, amniyofüzyon, fetal stres

SUMMARY

Recently, with the development of prenatal diagnostic methods, fetal surgical interventions are more frequently used. Faster wound healing without scar or wound contraction is the main advantage of fetal surgery compared to adult surgery. However, intrauterine defecation, which occurs due to any kind of fetal stress may affect on the fetal wound healing. The purpose of our study to demonstrate the affects of meconium on fetal wound healing.

20 pregnant Wistar Albino rats randomly were devided into 2 groups, each formed of 10 rats. Laparatomy was made at 16th day of pregnancy. Dermal-subdermal incisions were made to back of each fetus without hysterotomy. After formation of incisions, in control group; 0,5 mL isotonic solution (n=32) was instilled into uterus and in experiment group meconium suspension (n=34) was given into the uterus. Laparatomy incisions were closed. At 21st day of gestation, rats were re-opened from the same incision and fetal healed wounds were collected for macroscopic (color, presence of meconium pigment, granulation tissue and scar tissue) and histopathologic examinations. Results were statistically compared.

No scar formation was observed in either group. No significant difference was found between groups other than presence of minimal dark pigmentation in experiment group. Histopathologically, there was significantly more mononuclear cell and fibroblast infiltration in the group in which meconium stained amniotic fluid was given compared to the control group ($p<0,001$).

In this study, we showed the harmful affects of meconium stained amniotic fluid on wound healing. But this effect is not observed macroscopically.

Keywords: Fetal wound healing, meconium, intrauterin surgery, amnioinfusion, fetal stress.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cerrahi veya travma nedeniyle bir organ veya dokunun anatomik yapı ve fonksiyonunun bozulması ile oluşan yaralar ardışık hücresel ve biyokimyasal olaylarla iyileşirler. Gerçekte, yara iyileşmesi karmaşık bir olay olup, son yıllarda iyileşmenin temel kuralları hakkındaki bilgiler artmıştır (32,39,43,60). Yaralar primer ve sekonder iyileşebilmekte ve birçok etken de yara iyileşmesini etkileyerek bu olaylara katılmaktadır. Buna rağmen yara iyileşmesi problemleri günümüzde enfeksiyonlardan daha fazla mortalite ve morbidite nedeni olarak kabul edilmektedir (19).

Fetal yara iyileşmesi, yetişkin yara iyileşmesinden temel olarak farklıdır (14,46,51). Fetal doku onarımı hızlı, yangı olmadan, fibröz doku oluşmaksızın ve skarsız gelişir (14,46). Skarsız fetal doku iyileşmesi rejenerasyona benzer (14). Rejenerasyon parankim hücrelerindeki defekt sonucu bu hücrelerde artma anlamında kullanılmaktadır. Rejenerasyon ile yenilenme sağlanır, bunun sonucu olarak iyileşmeden sonra doku eski halini alır ve iz kalmaz (83). Bu olay, bol miktarda kollajen depo edilmesi ve sonuçta skar gelişimi şeklinde oluşan yetişkin yara iyileşmesinden oldukça farklıdır (14). Skarsız fetal doku iyileşmesinde; steril amniyotik sıvı ortamı, iyi gelişmemiş immun sistem ve ekstrasellüler matriksin özelliği önemli faktörlerdir (14,46).

Çocuk cerrahisinde pek çok doğumsal anomali antenatal dönemde saptanabilmektedir. Oldukça karmaşık olsa da bu anomalilerden bazılarında fetal dönemde müdahale edilmeye başlanmıştır. Üriner sistem obstruksiyonları, akciğerin kistik adenomatoid malformasyonları, diyafram hernisi, sakrokoksigeal teratom, yapışık ikizler, ikiz-ikiz transfüzyon sendromu, komplet kalp bloğu, trakeal atrezi ve stenozlar gibi potansiyel ölümcül anomaliler kadar; myelomeningosel ve yarı damak-dudak gibi defektlerde ayrıca kök hücre ve enzim defektlerinde doğum öncesinde cerrahi tedaviler uygulanabilmektedir. Fetal dokunun biyolojik ve immunolojik olarak yara iyileşmesine olumlu etkileri nedeniyle fetal cerrahi araştırmalara ilgi giderek artmaktadır (56).

Fetal yara iyileşmesi doğal deri yapısının tekrar oluştuğu ve sonuçta skarsız yara iyileşmesinin görüldüğü birbiri ile ilişkili, karmaşık bir olaylar dizisidir (47). Günümüzde fetal yara iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalar, fetal derinin fibroblast biyolojisi, fetal yara matriksi ve yara bölgesindeki yangının rolü üzerinde odaklanmıştır (12).

Gelecekte, fetal yara iyileşmesinin mekanizmalarının anlaşılması yetişkin yara iyileşmesinin düzenlenmesinde yol gösterici olabilir ve skar oluşumu ile iyileşme sonucu gelişen bazı komplikasyonların ortadan kaldırılmasında yardımcı olabilir (14).

Bu çalışmadaki amacımız fetal cerrahi sırasında veya sonrasında oluşabilecek defekasyon sonucu meydana gelebilecek mekonyumla boyalı amniyon sıvısının, fetal deride oluşturulan kesi yaraları üzerine etkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Derinin Embriyolojik Gelişimi

2.1.1. Epidermis

Deri ektodermal orijinli epitelyal bir tabaka olan epidermis ve mezodermal orijinli bağ dokusu tabakası olan dermisten meydana gelir. Başlangıçta (5. hafta) embriyo tek sıralı bir hücre tabakası ile örtülüdür. İkinci ayın başında, bu epitel ikiye bölünür ve yüzeyin üzerine periderm veya epitrikiyum adı verilen yassı hücrelerden oluşan tabakalar oluşur. Bazal hücrelerin daha ileri proliferasyonu ile üçüncü bir ara tabaka oluşur (35,67). 4. ayın sonunda, epidermis son ve kesin şeklini alır ve artık epidermisi oluşturan 4 tabaka ayırt edilebilir hale gelir. Bu tabakalar:

1. Germinatif tabaka olarak bilinen bazal katman. Yeni hücrelerin yapımından sorumludur. Bu tabaka daha sonra, deri yüzeyinde parmak izini oluşturacak olan girinti ve çıkıntıları meydana getirir.
2. İnce tonofibriller içeren, büyük polihedral hücrelerden oluşan kalın bir spinöz tabaka.
3. Hücreleri küçük keratohiyalen granüller içeren granüler tabaka.
4. Boynuzsu tabaka. Bu katman birbirine sıkıca bağlanmış ve keratinle dolu ölü hücrelerden oluşur.

Peridermin hücreleri genellikle intrauterin hayatın ikinci yarısında dökülür ve amniyotik sıvı içinde bulunabilirler. Gelişimin ilk 3 ayı süresince, epidermis nöral krest kökenli hücreler tarafından işgal edilir. Bu hücreler, dendritik uzantılar yoluyla epidermisin diğer hücrelerine de transfer edilebilen, melanin pigmenti sentezlerler. Melanosit olarak bilinen bu hücreler doğumdan sonra derinin pigmentasyonunu sağlarlar.

2.1.2. Dermis

Dermis mezenşimden köken alır. Üçüncü ve dördüncü aylar süresince, korium adı verilen bu dokunun, epidermis içine doğru uzanan sayısız düzensiz papiller yapıları dermal papillaları oluşturur. Bu papillalar genellikle küçük bir kapiller veya sensör sinir uçlarını içerirler. Dermisin daha derin tabakası olan subkorium ise, önemli miktarda yağ dokusu içerir.

Doğumda deri; sebace bezlerin salgıları, dejenere olmuş epidermal hücre ve kıllardan oluşan beyazımsı bir tabakayla, verniks kazeoza ile örtülüdür. Bu tabaka deriyi amniyotik sıvının içerisinde olabilecek zedeleyici maddelerden korur (67).

2.2. Derinin Morfolojik Yapısı ve Fonksiyonu

Deri tüm memeli canlıların yaşamı için gerekli, kendine özgü birçok fonksiyonları olan, dış ortamla organizma arasındaki ilişkiyi sağlayan, aynı zamanda birtakım ruhsal tepkilerimizi yansıtan bir organdır. Epidermis, dermis ve subkutiküler tabakadan oluşur. (Şekil 1). Bu tabakaların dışında kıl folikülleri, sebace bezler ve ter bezleri gibi deri ekleri ile immun hücreler, sinirler ve damarlar da derinin yapısında yer alırlar. Deri immunolojik ve metabolik sorumlulukları da olan oldukça dinamik bir organdır. Cerrahi işlemlerin ilk aşamasında deri insizyonu olduğu düşünülürse, bu yapının anatomisinin önemi daha iyi anlaşılır.

Derinin özellikleri kişiden kişiye, hatta aynı kişinin değişik bölgelerinde bile renk, doku yapısı, esneklik, kalınlık, kıl ve sebace bezlerin sayısı açısından farklılık gösterir. Kabaca deri, kıl taşıyan ve kıl içermeyen bölgeler olarak ayrılabilir. Derinin kalınlığı, elastikiyeti ve içerdiği deri ekleri yaşa, cinsiyete ve anatomik bölgeye göre değişiklik gösterir (59).

Epidermis: Derinin en dış tabakasıdır. Baş boyun bölgesinde epidermis 4 tabakadan oluşur. Bunlar derinden yüzeye doğru şu şekilde sıralanırlar:

1- Stratum bazale (Stratum germinativum): Epidermisin en derin tabakasıdır. Tek sıralı bazofilik, kolumnar ve küboidal hücrelerden oluşur. Buradaki hücrelerin çoğalması ve yüzeye doğru migrasyonu ile epidermisin diğer katları oluşur. Bu tabakada nöral kökenli melanositler de bulunur. Melanositlerin bazal hücrelere oranı 1/4 ve 1/10 arasında değişir. Bu hücreler güneş ışınlarına karşı koruyucu olan ve deriye rengini veren melanin pigmenti üretirler. Yaşlanma ile hem melanosit yoğunluğu hem de melanin sentezinde rol alan tirozinaz enzim aktivitesi azalır.

2- Stratum spinozum (Stratum Malpighi): Yoğun eozinofilik sitoplazmalı, birkaç sıralı poligonal hücrelerden oluşur. Hücreler arasında ışık mikroskobu ile görülebilen dikensi desmozomlar bulunur. Bu tabakada derinin immunolojik yanıtlarında rol alan Langerhans hücreleri de yer alır. Bu hücrelerin yüzeyinde Fc, C3 ve Ia antijenleri (anti immün yanıtla ilişkilidirler) bulunur. Yaşlanma ile sayıları azalır.

3- Stratum granulozum (Keratohiyalin tabakası): Spinozum tabakasındaki hücreler yüzeye doğru çıkarılarken granüler hücre tabakasına dönüşürler. Bu hücreler 1-4 sıralı, koyu bazofilik keratohiyalin granüller içerirler. Bu keratohiyalin granüllerin keratinin ön maddesi olduğuna inanılmaktadır.

4- Stratum korneum: Bu tabakada keratinositler nukleuslarını kaybederek keratin tabakaları oluştururlar. Bu keratin tabakası ölü deri olarak dökülür. Stratum bazaleden stratum korneuma deri yıkım ve yapımı yaklaşık 30 gün sürer. Epidermis doğumda ince iken pubertede kalınlaşır ve 50–60 yaşından sonra tekrar inceler. Yetişkinde ortalama kalınlığı 0,075–0,15 mm'dir.

Epidermiste ayrıca Merkel hücreleri de bulunur. Bu hücreler periferik sinir hücreleri ile yakın ilişkide bulunurlar. Dokunma duyusu ile ilgili işlevleri olduğu düşünülmektedir. Işık mikroskobu ile ayırt edilmeleri zordur. Elektron mikroskobu ile membranlarına bağlı yoğun granüller içerdikleri görülür. Bu granüller APUD sistemindeki hücrelerin nörosekretuar hücreleri ile benzerlikler gösterirler.

Dermis (Kutis): Derinin elastikiyeti ve dayanıklılığını sağlayan tabakadır. Dermis, ince ve yüzeysel papiller dermis ile kalın ve derinde bulunan retiküler dermis olarak iki kısımdan oluşur. Bu tabaka üç komponentten oluşur:

1-Hücreler (Fibroblast, histiyosit, lenfosit, plazma ve mast hücreleri): Dermisin yapısını oluşturan ana hücre fibroblasttır. Papiller dermiste sayıları fazladır, retiküler dermiste ise az sayıda bulunurlar. Yara iyileşmesinde en önemli rolü oynarlar ve kollajen, elastin ve zemin maddesinin üretilmesinden sorumludurlar. Yara kontraksiyonunda da rolleri vardır. Yaşlanma ile sayıları azalır. Dermiste bulunan diğer önemli hücre grubu da mast hücreleridir. Papiller dermiste damarların çevresinde yer alırlar. Zemin maddesinin üretiminden sorumlu oldukları düşünülmektedir. Skar dokusunda bolca bulunurlar.

2- Lifler (Kollajen, elastin ve retikulum): Kollajen, dermisteki fibroblastlarca üretilen kollajen liflerinden oluşur. Fe ve vitamin C kollajen sentezinde önemlidir. Erişkinde her yıl deri kollajeni %1 oranında azalır. Bu kollajenin sentezindeki azalmaya bağlı olabileceği gibi, kollajenaz ile yıkımının artmasına da bağlı olabilir. Topikal tretionin, dermal kollajenazı inhibe ederek yara iyileşmesi ve yaşlanmayı geciktirebilir. Derinin elastikiyetinden sorumlu olan esas yapı elastik liflerdir. Bunlarda fibroblastlarca sentezlenir.

3- Temel madde (Hyaluronik asid, kondroidin sülfat): Zemin maddesi fibronektin, glikozaminoglikan, hyaluronik asid, kondroidin sülfat ve dermatan sülfattan oluşur. Temel madde, fibroblast, mast hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından salgılanır ve derinin hidrasyonunu sağlar.

Subkutis: Cilt altı yağ dokusu ve fibröz trabeküllerden oluşur. Isı kaybını engelleme, travmalara karşı koruma ve yedek besin deposu görevini görür.

Deri ekleri: Pilosebase ünite sebese bezler, kıl gövdesi, kıl folikülleri, erektr pili adalesi ve duyusal sinir uçları içerir. Saç ve sebum üretiminden sorumlu bir sistemdir. Sebese bezler unilobuler ve multilobuler olabilirler. Skuamöz epitelle döşeli bir kanalla kıl folikülleri infundibulumuna açılırlar. Sebum denilen bir salgı üretirler. Sebum deri ve saçlara kayganlık verir. Bu bezlerin sayısı pubertede artar. Sebumun salgılanması androjen ve östrojenlerle etkilenir ve akne oluşumu ile ilişkilidir.

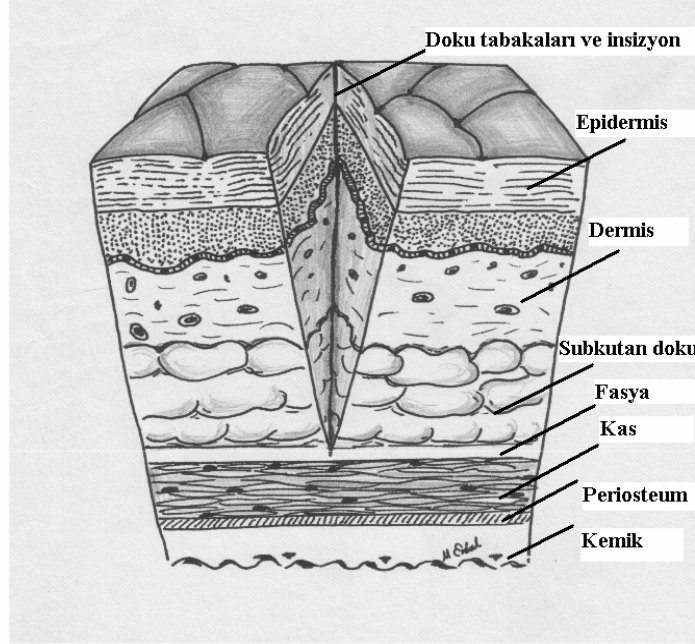
Kıl folikülü karmaşık bir yapıdır. İfundibulum, istmus ve inferiyor parça olmak üzere 3 bölümden oluşur. İfundibulum deri yüzeyinden sebese bezlerin açıldığı bölgeye kadar uzanır. İstmus sebese bezlerin açıldığı bölümde erektr pili adalesinin yapıştığı yere uzanır. İferiyor parça ise erektr pilinin altında kalan alandır. Eretr pili adalesinin kontraksiyonu ile kılların dikleşmesi sağlanır.

Kıllar, keratinize hücrelerden yapılı bir dış kılıf ile keratinize olmayan hücrelerden yapılı medulla kısmından oluşurlar. Derinin içine doğru epidermal bir uzantı teşkil eden kılların bulbus denen şişkince kök kısımları subkutise kadar iner. Bulbusun en altındaki çukurluğu damarlardan zengin bir bağ dokusu doldurmuştur. Buna kıl papillası denir. Kılların sayısı ve özellikleri yaş, cins ve ırka göre değişkendir.

Ter bezleri ikiye ayrılır: Ekrin ve apokrin ter bezleri. Ekrin ter bezleri müköz membranlar dışında her yerde yerleşmiştir. Termal, mental ve çiğneme ile ilgili stimuluslarla uyarılırlar. Özel bir kanal ile derinin yüzeyine açılırlar. Apokrin ter bezleri ise primer olarak aksilla ve inguinal bölgede yerleşmekle beraber göz kapakları ve dış kulak yolunda da bulunurlar. Bu bezler kokusuz salgı yaparlar. Salgı daha sonra derideki mikroorganizmalar nedeniyle kokulu hale gelir. Bunlar pubertede genişler ve aktif hale gelirler. Boşaltıcı kanalları kıl foliküllerine veya direkt deriye açılır. Heyecan ve korku ile uyarılırlar.

Derinin sinirleri: Derinin oldukça zengin bir sinir sistemi vardır. Duyusal sinirler ağrı, ısı, basınç ve proprioseptif duyuları alır. Ayrıca dokunma duyusunu alan Merkel hücreleri, ince dokunma duyusunu alan Meissner korpuskulleri ile basınç ve vibrasyonu alan Pacinian korpuskulleri de deride bulunurlar. Efferent sinirler ise kan damarları ve deri eklerini uyarılırlar.

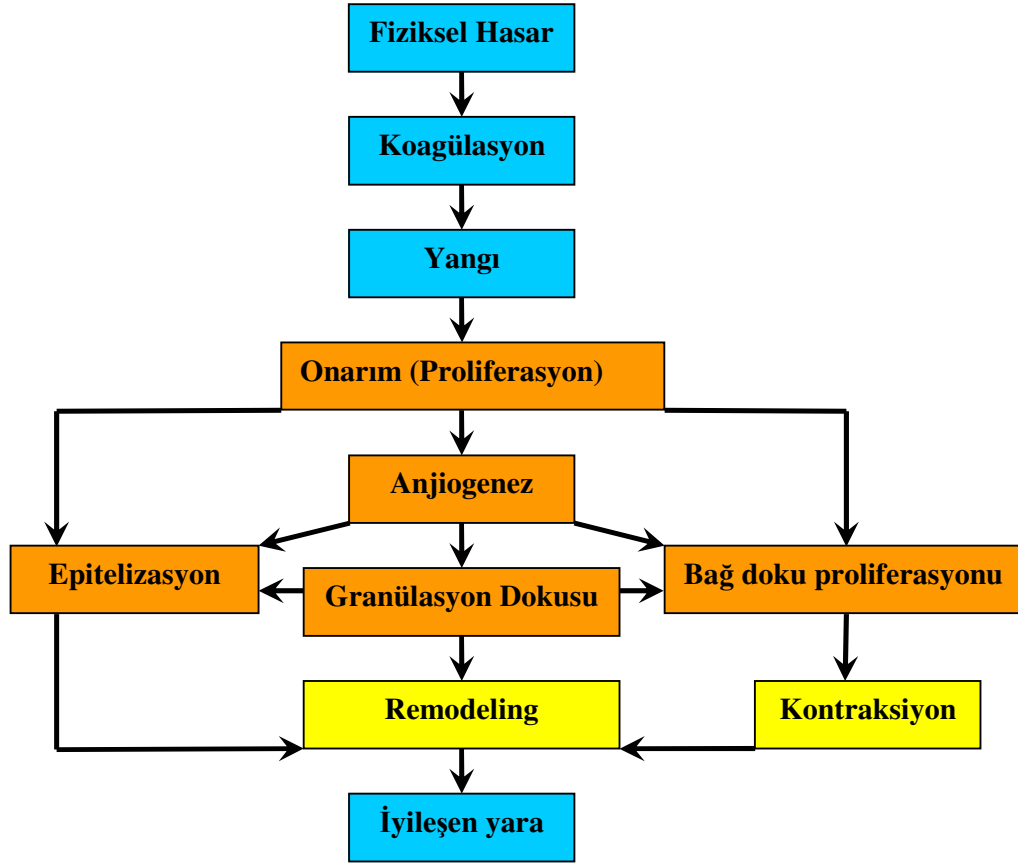
Derinin damarları: Deride biri yüzeyel diğeri derin olmak üzere 2 ayrı arteriyel pleksus vardır. Derin pleksus deri altı ile dermis arasında, yüzeyel pleksus subpapiller dermiste bulunur. Epidermiste damar bulunmaz (59). Baş boyundaki zengin damarlanma nedeniyle yara iyileşmesi hızlıdır.



Şekil 1: Derinin şematik vertikal kesiti.

2.3. Yetişkin Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi koagülasyon, yangı, ekstrasellüler matriksin depozisyon ve farklılaşması, fibroplazi, epitelizasyon, kontraksiyon ve remodeling olarak isimlendirilen ve birbirleri ile ilişkili bir dizi olaylar sonucu oluşur (Şekil 2) (65).



Şekil 2: Yara iyileşmesi dönemleri. Yaralanma anından itibaren başlayan ve iyileşme tamamlanıncaya kadar devam eden dinamik, birbirleri ile ilişkili olayların şematik gösterimi.

2.3.1. Koagülasyon/Yangı Fazı (1–4. günler)

Lag fazı da denen bu dönem çoğu hücresel elemanları kurtarmak için acil hemostaz ve yangı fazıdır. Travmayı takiben yaralanan kan damarlarından kanama başlar. Kanamaya karşı bir yanıt olarak bölgesel kapiller damar ve arteriyollerde ilk birkaç dakikalık zaman süresinde geçici vazokonstriksiyon olur. Burada vazokonstriksiyon katekolaminler tarafından yaptırılır (36). Vazokonstriksiyon ve hemostazı takiben plazma ve doku kaynaklı yangı mediyatörleri ile lokal vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlikte artma meydana gelir. Vazodilatasyondan histamin, serotonin, bradikinin ve PGE₁ sorumludur. Yangı mediyatörlerinden doku imidazol dipeptidleri stres döneminde histamine dönüşür. Histamin arteriyol, kapiller ve venüllerde albumin, globulin ve fibrinojene geçirgenliği artırır. Kapiller sistemde histamine nazaran 200 defa daha etkin olan serotonin ise hepatic ve pulmoner endotelial hücrelerden açığa çıkarak

trombositler ve mast hücreleri tarafından depolanır ve travmada serbestleştirilir. Histamin ve serotonin aynı zamanda ortamdaki norepinefrini parçalayarak vazodilatasyonda etkin rol oynarlar.

Trombositlerin vasküler endotele yapışması, bir membran enzimi olan fosfolipaz A₂'yi aktive ederek ekstrasellüler aralığa araşidonik asit serbestleşmesine yol açar. Burada meydana gelen endoperoksitler prostoglandin G₂ ve H₂'yi biyolojik olarak daha aktif olan tromboksan A₂, prostoglandin D₂, E₂, F₂-alfa ve prostasikline çevirir. Yangıda özellikle PGE₁ ve PGE₂ konsantrasyonu artar. Tromboksan A₂ ve prostasiklinin stabil yıkım ürünlerinden 6-oxo-prostoglandin F₁-alfa yangının temel belirtilerinin oluşmasında önemlidir. PGE₂ monositlerin, HETE ve 5-HPETE ise polimorfonükleer lökositlerin kemotaktik yönlendirilmesinde rol oynarlar. Ayrıca prostoglandin F₂-alfa DNA ve hyalüronik asid sentezini stimüle eder. Sonuç olarak, trombositler kanama kontrolünde hemostatik tıkaç oluşturarak rol oynamaları yanında, salgıladıkları büyüme faktörleri ile de nötrofil ve makrofajların aktivasyon ve kemotaksisi, fibroblast proliferasyon ve kemotaksisi, kollajen metabolizması ve anjiogenezde önemli rol oynarlar (2,7,36).

Yangı yara iyileşmesinde önemli bir evredir. Ortalama 1–4. günler arasındaki koagülasyon sürecinin hemen ardından başlar. Yaralanmadan sonra yara alanına ilk gelen beyaz küre hücreleri PNL olup, yara alanında 24–48 saat içinde görülür. PNL'ler için TGF- β , bakteriler tarafından üretilen formil methionil peptid ve C_{5a} kemotaktik faktör olarak rol oynar (7).

Travma ile aktive olan Hageman faktörü (Faktör XII), intravasküler kaynaklı proteazlar ve katekolaminlerle aktif permeabilite faktörüne dönüşür, bu da kallikreinin aktive olmasını sağlayarak, bir prekürsör protein olan alfa 2-globulinden kininlere dönüşümü temin eder. Kininler yangının klinik belirtilerinin ortaya çıkmasında mediyatör olarak rol oynarlar. Lokal mikro sirkülasyonda geçirgenliğin artması sonucu travmatize doku bölgesine göç eden trombositler üç tip granül ihtiva ederler. Bunlardan özellikle alfa granüllerde bulunan PDGF ve trombosit faktör–4 katyonik polipeptid olup PNL, monositler ve fibroblastların kemotaktik yönlendirilmesinden sorumludur. PNL için, kompleman sistemini meydana getiren dokuz kan proteini, plazma kallikreini, immun globulinlerin F_c parçaları ve formil peptidler kemotaktik faktör olarak rol oynarlar. Yara bölgesine gelen lökositler, serbest radikaller, prostoglandinlere ait endoperoksidazlar ve lipoksijenazlarla; kollajenaz, elastaz, katepsin G gibi proteazları içeren yangı mediyatörlerini serbestleştirirler. Özellikle granüositler pH düşmesine çok duyarlıdır. Yara bölgesinde vasküler staz ve lenfatiklerin tıkanması anoksi ve

asidoza yol açar. Sonuçta, granülositlerin parçalanması ile açığa çıkan proteazlar doku artıklarını sindirir. İyileşme tamamlanıncaya kadar monosit/makrofaj popülasyonu ve aktif makrofajlar, granülositlerin yerine geçerek sayıları artar. Aktif makrofajların yara bölgesinde bulunması iyileşme olayı için esastır. Makrofajlar yara alanına 48–96 saat içinde gelirler (9). Makrofaj konsantrasyonunda erken dönemdeki artış, ortamdaki hücre artıklarının fagositozuna yöneliktir. Buna ilaveten makrofajlardan serbestleşen kimyasal yangı mediyatörlerinden nötral proteazlar bir taraftan plazminojenin plazmine dönüşümünü katalize ederken, diğer taraftan kompleman ve pre-hageman faktörü aktive eder. Ayrıca mezotelyal hücreler için kemotaktik ve mitojenik uyarı kaynağı olurlar. Cerrahi travma ile aktive olan makrofajlar, fibroblastik proliferasyon ve transformasyon yanında, yeni damar oluşumu hızlandırılır ve kollajen sentezini de uyaran bazı mitojen maddeler serbestleştirirler. Makrofajların fagositik görevleri dışında proteazların, vazoaktif peptidlerin, fibroblast, epitel ve endotel hücreleri için gerekli büyüme ve kemotaktik faktörlerin salgılanmasını da sağlarlar. Doku makrofajları tarafından salgılanan büyüme faktörleri şunlardır: PDGF, FGF, TGF- β ve α , IL-1, TNF- α , MDGF. Bu büyüme faktörleri nötrofil ve makrofajların aktivasyon ve kemotaksisi, epitelizasyon, fibroblast proliferasyonu ve kemotaksisi, yeni damar oluşumu, kollajen sentezi ve birikiminde önemli rol oynarlar (2,7,36). Yangının erken döneminde glukon gibi makrofaj sayısını artıran bir madde kullanılması yara iyileşmesini hızlandırır. Buna karşılık anti-makrofaj serum verilmesi iyileşmeyi geciktirir. T-lenfositler makrofaj ve PNL'le aktive edilmiş kompleman aracılığı ile yara bölgesine gelmektedirler. Antijenle uyarılmış lenfositler tarafından salgılanan ve çözünebilir bir polipeptid olan lenfokinlerin fibroblast proliferasyonu, replikasyonu, invitro olarak da kollajen sentezini uyardıkları gösterilmiştir. Yine T-lenfositlerden salgılanan bir glikoprotein olan IL-2'nin sıçanlarda kollajen sentezini önemli miktarda artırdığı gösterilmiştir.

2.3.2. Onarım (Proliferasyon) Fazı (5–21. günler)

Bu faz ekstrasellüler matriksin depozisyon ve farklılaşması, fibroplazi, epitelizasyon, anjiogenez ve kontraksiyon komponentlerini kapsar (24). Fibroblast sayısı artar. Miyofibroblastlar görülür. Konnektif doku birikimi olur. Epitelyal hücre göçü görülür. Vaskülarizasyon (anjiogenez) başlar. Fibroblastlar kollajen bir ağ oluşturur. Yara geriliminde yaklaşık %30–50 kadar hızlı bir artma olur.

Fibroplazi, fibroblastların aktivite gösterdiği ve zemin maddesi ile konnektif dokunun sentezlendiği fazdır. Travmadan sonra ilk 36–72 saat içinde kan damarlarının adventisyasına yakın mezenşimal hücrelerin farklılaşmasından fibroblastlar meydana gelir. Bu hücreler erken

dönemde non-kollajenöz yapısal bir glikoprotein olan fibronektini salgılar. Fibronektin hem hücreler arasında hem de hücre ile matriks arasında çözünür olmayan bir fibronektin-fibrin kompleksi meydana getirir. Hücre membranı, kollajen ve proteoglikanlarla bağlanma yerleri içeren bu molekülün fibroblast içindeki kontraktıl mikroflamanlarla da yapısal bağlantıları vardır. Bu özellik, miyofibroblastın çevre dokuya yapışmasında rol oynar.

Yara iyileşmesinde re-epitelizasyon yaranın dış ortamla olan ilişkisinin kesilmesi ve dolayısıyla mikroorganizmalara karşı etkili bir bariyer oluşturma açısından önemlidir. Küçük yaralar epitelizasyon ile tamamen kapanabilirken, büyük ve açık doku yaralarının kapanması için epitelizasyon ile birlikte yara kontraksiyonuna gerek vardır (7,39,60). Epitelizasyona yara kenarındaki epitel hücrelerinin yanı sıra, kıl follikülleri ile salgı bezleri gibi adneksiyal bazal hücreler de katılırlar. İlk olarak bu hücrelerde morfolojik değişimler fark edilir. Daha sonra özellikle 48–72 saat sonra aşırı mitotik aktivite gösteren bu hücreler psödopotlarıyla yara alanına göç ederler. Epitelyal hücre migrasyonu, benzer tipte başka bir epitelyal hücre ile karşılaşınca kadar devam sürer. Hareketin bu şekilde durmasına kontakt inhibisyon denir. Bu alana çöken yeni epitel hücreleri kalınlaşır ve keratin üreterek orijinal yapılarına dönerler ve böylece yara alanı bir satıh gibi örtülerek korunmaya alınmış olur (24,60).

İyileşme, hücrel migrasyon ve proliferasyonu kapsayan dinamik bir olaydır. Fibroblastlar yara içine göç ederken yeni kapiller oluşumu ile paralel hareket ederler. Hem serum hem de yara sıvısı fibroblast hareketi için kemotaktik özelliktedir. Yara bölgesindeki yeni kapillerler aktive edilmiş makrofajlar tarafından salgılanan anjiogenik faktörün kimyasal uyarısı ile endotelyal hücre tomurcuklarından meydana gelir. Bu endotelyal hücrelerin içerdiği plazminojen aktivatörü, fibroblastların hareketini yönlendiren fibronektin/fibrin kompleksini ortadan kaldırır. Epidermal yara iyileşmesinde de hücre hareketi önemli bir faktördür.

İyileşme olayında doku devamlılığı, granülasyon dokusu ve yumuşak bağ dokusu ile sağlanır. Bağ dokusunu oluşturan ekstrasellüler makromoleküler ara madde kollajen, retikülin, elastin, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlardan meydana gelir. Kollajenin sentez ve birikimi yanında bağ dokusunun yapısal ve fonksiyonel olarak uygun şekil almasında görev alırlar.

Cerrahi açısından yetişkin yara iyileşmesinde meydana gelebilecek bütün morfolojik ve kimyasal olayların en önemli sonucu, yara gerilim kuvvetinin normal doku düzeyine gelmesidir. Yara iyileşmesinin erken döneminde gerilim kuvvetine katkıda bulunan en önemli

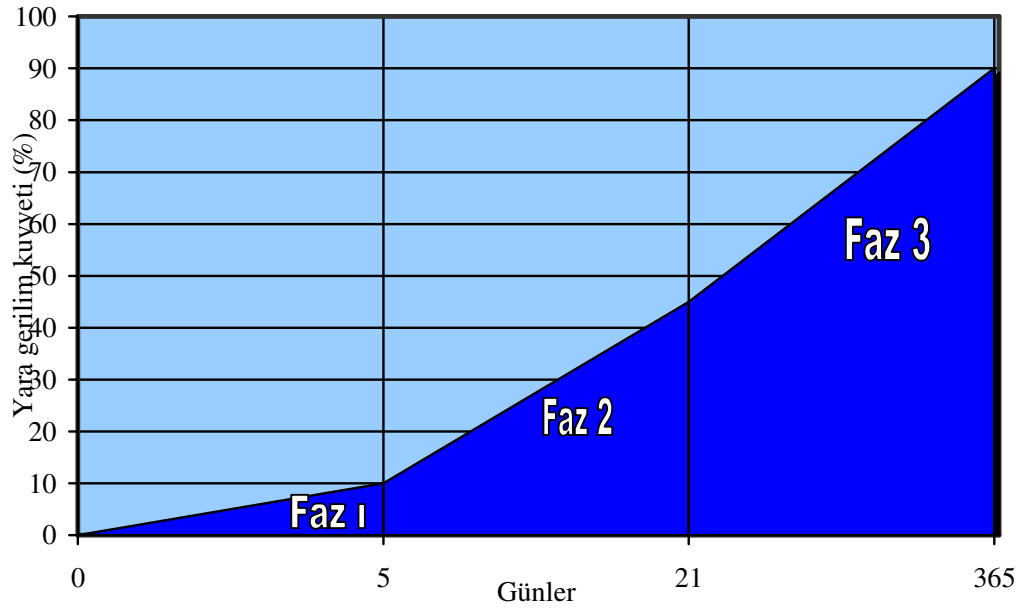
faktörler epitel hücreleri, fibroblastlar ve endotel hücreleri ile fibrin-fibronektin kompleksi arasındaki çekim kuvvetidir. Kollajen liflerin ortaya çıkması ile yara gerilim kuvvetinin yara iyileşmesine katkısı artar (Şekil 3).

Doku kaybı olan yaralanmalarda yaralanma sonrası 5–7. günlerde başlayan kontraksiyon hareketi aktin filamentlerinden zengin miyofibroblastlarca sağlanır ve yara kenarlarını yaranın geometrik merkezine doğru çekerler (70).

2.3.3. Maturasyon (Remodeling) Fazı (22. gün–1 yıl)

Olgunlaşma, yeniden modellenme anlamına gelen bu faz yara iyileşmesinin en uzun ve son fazıdır. Kollajenin absorpsiyon ve yeniden yapılandırılması gerçekleşir. Hücre sayısı azalır. Bu dönemde gerilim kuvveti hemen hemen %100' e yaklaşır (Şekil 3) (59,65,74).

Ortalama 3. haftadan sonra başlayan bu fazda kollajenin yeniden modellenmesi ve matur skar oluşumu gerçekleşir (7,32). Yarada fibroblastlar tarafından sentezlenen ilk kollajen olan tip III kollajen, organize olmamış ve daha çok jel benzeri yapıdadır (2,7,24,36,70). Bu fazda tip III kollajen giderek yıkılır ve yerini tip I kollajene bırakır. Oluşan bu yeni kollajen lifleri uygulanan stres çizgilerine uygun dizilirler ve organize olurlar. Bu fazda fibroblast ve yangı hücreleri giderek azalır (32).



Şekil 3: İyileşme fazları ve yara gerilim kuvveti.

2.3.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yara iyileşmesini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. (Tablo I). Yara merkezden kenarlara doğru hipoksik, hiperkarbik, asidotik ve normal oksijenizasyon alanlarına sahiptir (60). Hafif lokal hipoksi yara iyileşme sürecini etkilemez fakat, hipoksi düzeyi arttıkça kollajen sentezi ve yara gerilme gücü olumsuz etkilenir. Özellikle kollajen sentezinde prolin ve lizin hidrosilasyon aşaması ve intramoleküler bağların oluşarak molekülün son şeklini almasında oksijenin önemi büyüktür (60,70).

İskemik dokuda oluşan serbest oksijen radikalleri reaktif ve potansiyel olarak sitotoksik metabolitlerdir. Yara alanında hyalüronik asit ve kollajen bozulması, fosfolipid membranındaki yağ asitlerinin peroksidasyonu ile hücre membranının hasarlanması, mitokondri ve lizozomların çevrelerindeki organel membranlarının hasarlanması ve diğer önemli enzim sistemlerini etkileyerek hasar oluştururlar.

Büyüme faktörleri ağırlıkları 4000–60000 dalton arasında değişen, çok az miktarları bile hücreselel aktiviteleri etkileyebilen proteinlerdir. Yara iyileşmesinde etkili olan tanımlanmış büyüme faktörleri EGF, PDGF, FGF, TGF α ve β , IL-1, IL-2, TNF α , LDGF, CTGF, KGF, IGF, HGH ve interferonlardır (42,59,65,70).

C vitamini kollajen sentezi sırasında prolin ve lizinin hidrosilasyonu için kofaktördür. A vitamini deri yaralarının iyileşmesini hızlandırır. Vitamin B₆ eksikliğinde kollajen çapraz bağlar arasında bozukluk meydana gelir. Vitamin B₁ ve vitamin B₂ eksikliğinde yara iyileşmesi gecikmektedir. E vitamininin yara iyileşmesindeki rolü tartışmalıdır (39).

Yara iyileşmesini etkileyen lokal doku faktörlerinden en önemlilerinden birisi de bakteriyel kontaminasyondur. Yarada yabancı cisim, nekrotik doku, hematoma varsa bakteri çoğalması ve enfeksiyon riski fazladır (32,43,59,70).

Nonsteroidal ilaçlardan özellikle aspirin ve indometazin yara kontraksiyonunu azaltarak yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler (70).

Tablo I: Yara iyileşmesini etkileyen faktörler.

YARA İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Lokal faktörler	<ul style="list-style-type: none">• İskemi, doku oksijenasyonu, yetersiz kan akımı• Gerilim kuvveti• Ölü boşluk, hematoma• Yabancı cisimler/kontaminasyon• Yara enfeksiyonu• Kronik doku faktörleri• Lokal travma• Sütürler• Radyasyon
Genel faktörler	<ul style="list-style-type: none">• Yaş, yandaş hastalıklar (diyabet, renal yetmezlik)• Anemi, kan kaybı• Şok, hipovolemi/hipoksi• Malnutrisyon, açlık, protein azlığı• Major infeksiyonlar, sepsis• İmmünite, malignansi• İlaçlar, steroid kullanımı• Büyüme faktörleri• Vitaminler, Mineraller
Teknik faktörler	<ul style="list-style-type: none">• Yara iyileşme yöntemi• Cerrahi teknikler

2.4. Yara İyileşmesinin Histopatolojisi

Yaralanma sonrası ortaya çıkan doku defekti fibrin, eritrosit ve lökosit içeren kan pıhtısı ile dolar. İyileşme erken dönemde yangı ile başlar. Makrofajlar mikroorganizmaları, ölü parankim hücreleri ve nötrofillerin nekrotik debrislerini ortadan kaldırır. Genellikle 3–5. güne kadar, bazen ise 24 saat gibi çok kısa bir süre sonra fibroblastlar ve vasküler endotel hücreleri proliferasyon olarak yara iyileşmesinin temel özelliği olan özel bir dokuyu, granülasyon dokusunu meydana getirirler. Granülasyon deyimi, yara yüzeyindeki dokunun pembe granüler görünümünden gelmektedir. Her bir granül yeni bir kapiller vasküler yumağı temsil eder. Eski damarlardan tomurcuklanma yolu ile yeni damarlar oluşur (8). İnterendotelyal bağların gevşek olması nedeniyle bu damarlar geçirgendirler, protein ve alyuvarların ekstrasellüler aralığa çıkmasına izin verirler (71). İyileşen yaralarda akut yangı son bulduğu halde görülen ödemin sebebi bu geçirgenliktir.

Granülasyon dokusundaki proliferasyon fibroblastlar yüksek miktarda granüler endoplazmik retikulum içerir ve histolojik kesitlerde iri ve tombul yapıda izlenirler. Fibroblastların görevi proteoglikan ve kollajen sentezlemektir. Bazısı ise çentikli nükleus yapısı, periferde yoğunlaşan sitoplazmik fibril demetleri ve kontraktil proteinler gibi düz kas hücre özellikleri kazanırlar ve miyofibroblast olarak isimlendirilirler (66).

Granülasyon dokusunda hemen her zaman bulunan makrofajlara ek olarak uygun kemotaktik uyarı varlığında nötrofiller, eozinofiller, mast hücreleri ve lenfositler de görülür. İyileşme ilerledikçe kollajende artım, fibroblast ve damar sayısında azalma gerçekleşir. Damarların büyük kısmında tromboz ve dejenerasyon gelişir. Sonuçta, granülasyon dokusu inaktif görünümde işsiz şekilli fibroblastlar, yoğun kollajen demetleri, elastik doku parçaları, ekstrasellüler matriks ve az sayıda damarlardan oluşan skar dokusuna dönüşür. Sonuçta yara iyileşmesi primer ve sekonder olarak ikiye ayrılabilir.

Primer İyileşme: Temiz bir insizyon olduğunda ve yara ağzları dikişle yan yana getirildiğinde görülen iyileşme yara iyileşmesinin en az karmaşık örneğidir ve primer iyileşme olarak adlandırılır. Cerrahi insizyon sınırlı sayıda epitel ve bağ dokusu hücresi yıkımına sebep olur, insizyon alanı dardır, hemen fibrin ve kan hücreleri içeren pıhtı ile dolar. Yüzeydeki pıhtının dehidrate olması ile kurut meydana gelir. Kurut yarayı örter ve dış çevreden izole eder.

Akut yangı hızla başlar, 24 saat içinde insizyon kenarları nötrofiller ve monositlerce infiltre edilir ve eksüda sıvısı ile ödemlenir. Ölü hücrelerden ortaya çıkan otolitik enzimler,

nötrofillerin proteolitik enzimleri, monosit ve doku makrofajlarının fagositik aktiviteleri nekrotik doku, debris ve kırmızı kan kürelerini ortadan kaldırmaya başlar. Hemoglobin, hemosiderin ve hematidine dönüşür. Primer iyileşmede epidermis önemli rol oynar (58). Her iki yara kenarındaki epidermis saatler içinde kalınlaşır, kesi yerleri boyunca insizyon aralığının derinliğine doğru ilerler ve 24–48 saat içinde yüzey kurutunun altında orta hatta birleşerek devamlı ancak ince bir tabaka oluşturur. Epidermis invazyonunda göç eden hücreler bölünmezler, mitotik aktivite yara kenarındaki bazal tabaka hücrelerine sınırlıdır.

Üçüncü güne kadar nötrofillerin yerini büyük oranda makrofajlar almıştır. Granülasyon dokusu insizyon bölgesini giderek doldurur. Fibroblastlar ve kapiller tomurcuklanma görülmeye başlar. Kollajen lifleri üretilir. Ancak ilk lifler dikeydir, bu nedenle yara kenarlarını birbirlerine bağlamaz. Epiteyal hücre proliferasyonu devam eder, yüzeydeki epidermal tabaka kalınlaşır.

Beşinci günde insizyon alanı granülasyon dokusu ile tamamen dolmuştur. Yeni damar oluşumları en üst düzeydedir. Kollajen lifleri artar ve yatay düzlemde yer alarak kesi yerlerini birbirlerine bağlar. Epidermis normal kalınlığına ve matürasyona ulaşır ve yüzey keratinizasyonu görülür.

İlk iki hafta içerisinde sürekli bir kollajen birikimi ve fibroblast proliferasyonu vardır. Bu süre sonunda lökositik infiltrasyon, ödem ve artmış vaskülarite büyük oranda kaybolmuştur. Lezyonun rengi solmaya başlar. Birinci ayın sonunda yangısal hücrelerden yoksun sellüler konnektif dokudan oluşan ve sağlam bir epidermisle çevrili skar dokusu yarayı tamamen doldurmuştur. İnsizyon hattı üzerindeki harap olan deri eklerinde dejenerasyon gerçekleşmez. Yara gerilme gücündeki artım ilk 6 ay boyunca devam eder ve orijinal gücün %80' ine ulaşır.

Sekonder İyileşme: Enfarktüs, yangısal ülserasyon, apse oluşumu ve geniş doku defektleri olan yüzey yaralanmalarında olduğu gibi aşırı miktarda hücre ve doku kaybı varlığında, iyileşme süreci daha karışıktır. Yine de temel olaylar 'primer iyileşme' ile benzerdir. Aradaki farklar yangısal yanıtın daha şiddetli, granülasyon dokusunun daha fazla miktarda oluşu ve yara kontraksiyonudur (73). Akut yangı ve debrisin temizlenmesine epiderminin yara kenarı boyunca aşağı ilerlemesi eşlik eder. Epitel canlı dermisi nekrotik dokudan ayırır.

Fibroblastlar ve kapiller damarlardan oluşan granülasyon dokusu bazalden itibaren koagülumun yerini alır. Granülasyon dokusunun gelişimi ile eş zamanlı olarak

miyofibroblastların fonksiyonu ile iyileşmeye büyük katkısı olan yara kontraksiyonu gerçekleşir (13). İlerleyici kontraksiyon yara boyutunu küçültür, ilerleyen epidermis sonuçta granülasyon dokusunu tamamen örter. 6 ile 12 aylık bir dönem boyunca skar dokusunda bulunan kollajen matürasyonu gerçekleşir, tip III kollajen kaybolur ve daha çok yerini tip I kollajene bırakır. Gelişen skar dokusu başlangıçta pembedir, damarsal yapıların azalması ile ileri aylarda giderek solar (74).

2.5. Fetal Yara İyileşmesi

Yaralanmaya karşı fetal doku yanıtı, yetişkinlerde gözlenen olaylardan oldukça farklıdır (Tablo II). Fetal ve yetişkin doku onarımı arasında temel farklılıklara katkıda bulunan birçok faktör vardır (14,65). Bunlardan en önemlileri fetal çevre, yangısal yanıt, büyüme faktör profilleri, yeni damar oluşumu ve kollajen yapısıdır (68). Fetal yaralarda akut yangısal yanıt yoktur, fibroblast kümelenmesi ve proliferasyonu minimaldir, belirgin yeni damar oluşumu görülmez, kollajen depo edilmez ve yara matriksi primer olarak hücre göçünü ve proliferasyonunu artıran bir glikozaminoglikan olan hyalüronik asittir (14,40,51,52). Bu faktörler doğal yapıyı skarsız olarak tekrar oluşturmak için yapı iskelesi sağlar (50).

Fetus steril bir ortam olan amniyotik sıvı içinde yaşar (14). Amniyotik sıvı çok yüksek miktarda hyalüronik asit seviyesi gösterir. Ayrıca amniyotik sıvıda fetal gelişme için gerekli olan potent büyüme faktör seviyesi de oldukça yüksektir (14,46,63). Bununla birlikte bu faktörler tek başına skarsız doku iyileşmesi için yeterli değildir (14). Yapılan bir çalışmada yetişkin bir kuzudan alınan tam tabaka bir deri grefti normal gebelik süresi 145 gün olan fetal kuzuya gestasyonun 60. gününde transfer edilmiş ve sonra gestasyonun 100. gününde fetusda yara açılmıştır (14). Bu yaranın yetişkin tip skarla iyileştiğinin gözlenmesi amniyotik sıvı ortamının tek başına yeterli olmadığını doğrulamıştır. Buna rağmen amniyotik sıvının fetal doku onarımında hücreler için aminoasit kaynağı olarak görev alabildiği gösterilmiştir (34).

Erken ve orta gestasyondaki fetus hızlı büyüme, farklılaşma ve organogenez oranına sahiptir. Fetal hücreler rejenerasyonla tamir için programlanmış olabilir ve bu özellik postnatal olarak kaybolur. Destruksiyona uğrayan hücreler, morfolojik ve fonksiyon bakımından ne kadar farklılaşmışlarsa o oranda rejenerasyon yeteneklerinin zayıfladığı bildirilmiştir (83). Geç gestasyonel yaştaki fetal koyunda oluşturulan yara, minimal skar oluşumu ile yetişkin benzeri iyileşme göstermiştir (51).

Fetal dokuda yangısal yanıtın yetişkinlerdeki seviyede gelişmemesi, fetal doku onarımının skarsız gelişmesinde kısmen immatür immün sistemin rolü olduğunu düşündürmüştür (14). Fetus nütropeniktir, düşük kemotaksis, opsonizasyon ve kompleman aktivitesine sahiptir. Fakat nütropenik ve immünoşüprese yetişkinlerde de yaraların skar oluşumu ile iyileşmesi, skarsız doku iyileşmesinin sadece immatür immün sistem ile de açıklanamayacağını gösterir (14).

Ayrıca fetal doku hipoksik bir ortam olmasına rağmen bu ortam yetişkinlerdeki gibi yara iyileşmesinde ters etkide bulunmaz (14).

Tablo II: Fetal yara iyileşmesi ve yetişkin yara iyileşmesi arasındaki temel farklar.

	Fetal Doku Onarımı	Yetişkin Doku Onarımı
Ortam	Steril	Nonsteril
Akut yangı yanıtı	İmmatür	Matür
Fibroblast kümelenmesi	Dağımk	Bol
Kollajen birikimi	Az ve organize	Bol ve organize değil
İyileşme	Skarsız	Skarlı
Ekstrasellüler matriks	Yüksek hyalüronik asit	Değişken hyalüronik asit
Hücre proliferasyonu	Hızlı	Yavaş
Matriks depozisyonu	Hızlı, organize	Yavaş, organize değil.
TGF- β ve bFGF	Fazla	Az
Anjiogenez	Az	Fazla
Epitelizasyon	Hızlı	Yavaş
Keratinizasyon	İmmatür	Matür

Böylece fetal ve yetişkin yara iyileşmesinde yangı derecesi bakımından belirgin farklılıklar olduğu anlaşılmaktadır. Fetal ve yetişkin yara iyileşmesi arasındaki en önemli farklılıklardan birisi, fetal yaralarda yangısal yanıtın oldukça az görülmesidir. Fetus matür nütrofilleri oluşturamadığından dolayı nütrofil infiltrasyonu eksiktir (29,40,65,68,82). Gebeliğin ortalarına kadar fetus oldukça nütropeniktir. Bu döneme kadar histolojik olarak

oluşturulan fetal yaralarda PNL'ler az ve immatürdür. Bu immatür PNL'ler yetersiz kemotaktik aktiviteye sahip olabilir. Yetişkinlerde akut yangı dönemi geçtikten sonra yara bölgesine kronik yangısal hücreler göç eder. Fetal yaralarda lenfositler, monositler ve makrofajlar anlamlı olarak azalmıştır veya görülmeyebilir. Monosit, makrofaj ve fibroblast sayıları hakkında tartışmalı raporlar vardır (40,68). Bununla beraber, geç dönem fetal yaralarda makrofaj birikimi ile skar gelişimi arasında direkt bir ilişki rapor edilmiştir (68).

Yetişkin yaralarda yeni damar oluşumu ve endotelial proliferasyon yeni damar oluşumu ve granülasyon dokusu oluşumuna yol açar. Pek çok çalışma göstermektedir ki, fetal insizyonel veya primer olarak kapatılmış yaralarda granülasyon dokusu ve yeni damar oluşumu az veya yoktur. Olasılıkla bu durum fetal yaralarda anjiogenik sitokin, bFGF'ün yokluğuna veya fetal ekstrasellüler matrikste hyalüronik asidin yoğun bulunmasına bağlıdır. Fetal yaralarda hyalüronik asidin bol bulunması sellüler yapı ve matriksin oldukça organize şekilde gelişmesini sağlayarak skarsız iyileşmede rol oynar (51).

Yetişkin yara iyileşmesinde yara yerinde bir fibrin matriks ve hyalüronik asit depo edilir, fakat bu hızla yerini kalıcı, başlıca tip I'den oluşan kollajen matrikse bırakır. Halbuki fetal matrikste onarım tamamlanıncaya kadar hyalüronik asit seviyesi yüksek oranda sebat eder (14).

Hyalüronik asit fetal ekstrasellüler matrikste yaygındır. Bazı araştırmacılar fetal yaralardaki fibroblastların kollajenden ziyade hyalüronik asit oluşturduğunu öne sürmüşlerdir. Bununla beraber kollajen tip I, III, IV ve VI'ya karşı antikorlar kullanılarak yapılan bir immunohistokimyasal çalışmada fetal yaralarda kollajenin hızlı bir şekilde depo edildiği gösterilmiştir (65).

Amniyotik sıvıda iki mekanizma ile hyalüronik asit oluşur. Birincisi fetal yaralardan direkt olarak dışarıdan bir mekanizma ile salınma, ikincisi yara yeri etrafındaki hücrelerin stimülasyonu sonucu endojen mekanizma ile salınma şeklindedir. Fibroblastlarda tercihi olarak hyalüronik asit üretebilirler (51).

Çalışmalarda postnatal yaralara topikal hyalüronik asit ilave edilmesinin skar miktarını azalttığı gösterilmiştir (72). İnsan derisi ve skar dokusundan salınan hyalüronik asit kollajen ve diğer proteinlerle ilişkilidir. Bu yüzden fetal doku onarımında hyalüronik asit-kollajen-protein kompleksinin rol aldığı düşünülmüştür (72).

Fetal dokuların skarsız iyileşmesinin olası mekanizmalarından birisi de kollajen düzenlenmesindeki farklılıklardır (14). Dermal kollajenin incelenmesinde fetal ve

yetişkinlerde kollajen yapısının farklı olduğu gözlemlenmiştir. Fetal dermiste %70–75 oranında tip I kollajen, %18–21 oranında tip III kollajen ve %6–8 oranında tip V kollajen bulunurken, yetişkinlerde %85–90 oranında tip I kollajen, %8–11 oranında tip III ve %2–4 oranında tip V kollajen tespit edilmiştir (75). 2. ve 3. trimestırda fetal kuzularda kollajenin yaygın olmayan, normal dermal ve mezenşimal yapıda, organize yerleştiği görülmüştür. Aksine 3. trimestır sonunda organogenez ve farklılaşma tamamlanıp fetal büyüme yavaşladığında, fetal doku tamiri yetişkin tipine daha benzer hale gelmektedir ve hafif skar formasyonu oluşmaktadır. Yetişkin yara iyileşmesinde kollajen bol ve organize olmamış bantlar şeklindedir (14).

Başka bir çalışmada fetal yaraların histolojik incelemesinde ışık mikroskopik olarak skarsız iyileşme, elektron mikroskopik olarak kollajenin çizgili fibriler yapıda yerleştiği tespit edilmiştir. Biyokimyasal olarak yapılan aminoasit analizinde ise hidroksilizin ve hidroksiprolin tespit edilmiştir (72).

Fetal yara iyileşmesinin önemli bir özelliği de yangısal yanıtın düşük olmasıdır. Fetal adrenal bezler oldukça büyüktür, fetusdaki steroid seviyesi doğumdan sonraki herhangi bir zamankinden çok daha yüksektir. Bu yüksek steroid seviyesi yangısal yanıtı zayıflatan bir sebep olabilir (14). Fetal tavşanlarda oluşturulan yaralarda cilt altına bakteri yerleştirilerek yetişkin tipinde yangısal yanıt oluştuğu görülmüş, steril fetal ortamın skarsız yara iyileşmesinde önemli rol oynadığı ortaya konmuştur (29).

2.6. İntrauterin Defekasyon

Fetus 3. aydan sonra amniyon sıvısını yutmaya başlar. 4. aydan itibaren de mekonyum barsaklarda birikir (10). Mekonyumun büyük çoğunluğu sudan (%75) oluşur. Ayrıca içeriğinde müköz glikoproteinler, yutulan verniks kazeoza, gastrointestinal sekresyonlar, safra, pankreatik enzimler, plazma proteinleri, mineraller ve lipitler bulunur (23). Amniyon sıvısı normalde üçüncü trimestırda berrak ve renksizdir (37). Mekonyum boyalı amniyotik sıvı ile normalde tüm gebeliklerin %9-16'sında doğum sırasında karşılaşmaktadır (26,27,31). Ancak bunların yaklaşık ¼'inde hipoksi delilleri bulunmamıştır (27,33). Son yıllarda yapılan çalışmalarda fetal defekasyonun normal fizyolojik bir olay olduğu tartışılmaktadır (37). Keçilerde yapılan bir deneysel çalışmada stres olmadığı durumlarda bile fetusun rutin olarak idrar ve defekasyon yaptığı görülmüş, fetal streste mekonyumlu amniyotik sıvının yüksek görülmesinin amniyotik sıvının temizlenmesindeki bozukluklara bağlı olabileceği düşünülmüştür (57).

Amniyon sıvısının mekonyumla boyalı olması ve fetal stres birlikteliği orijinal olarak ilk kez 1858'de Schwartz tarafından tanımlanmıştır ve bugün genel olarak kabul edilen görüş, mekonyum boyalı amniyotik sıvının fetal hipoksinin göstergesi olduğudur (5,33,37,78).

Deneysel olarak gastroşizis oluşturulan civciv embriyolarının barsakları üzerinde intraamniyotik olarak verilen mekonyum süspansiyonunun, idrarla karşılaştırıldığında daha fazla intestinal hasar oluşturduğu görülmüştür (57). Bir sene sonra araştırmacılar intraamniyotik verilen insan mekonyum süspansiyonunun konsantrasyonunun artırılması ile intestinal serozal kalınlaşma, fokal fibrin birikimi, yangı ve kollajen depozitlerinin daha fazla olduğunu görmüşlerdir. Mekonyumlu amniyon sıvısının alınarak yerine fizyolojik salin konulmasının (amniyotik sıvı değişimi) ya da amniyon kavitesine fizyolojik salin enjeksiyonunun (amniyofüzyon) intestinal hasarı azaltabileceği gösterilmiştir (49). Benzer bir çalışmada fetal sıçan modelinde yapılmış, mekonyumlu amniyon sıvısının barsak hasarı oluşturduğu gösterilmiştir (62). Deneysel olarak spinal kord hasarı oluşturulan fetal sıçanlarda da, amniyotik sıvıya mekonyum süspansiyonu eklendiğinde şiddetli nöronal hasar olduğu görülmüştür (61). Naye (55), yenidoğan bebelerde amniyotik sıvılarında bulunan mekonyumun, vazokonstrüksiyon oluşturarak iskemik, hipoksemik beyin hasarı oluşturabileceğini göstermiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deneysel Hayvanlar ve Etik Kurul İzni

Çalışmamızda Wistar-Albino cinsi, sağlıklı, 20 adet dişi sıçan kullanıldı. Ortalama ağırlıkları 230 gr (200–250 gr arasında değişen), multipar, 20 haftalık sıçanların bakımları Harran Üniversitesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Deneysel, Harran Üniversitesi Etik Kurulunun onayı alındıktan sonra gerçekleştirildi. Deneysel süresince sıçanlar; havalandırılmalı, 24°C sıcaklığındaki odada, 12 saat ışık ve 12 saat karanlık olan ortamda tutuldu. Sıçanların bakımları plastik kafeslerde standart laboratuvar yemi ve şehir şebeke suyu verilerek yapıldı ve her kafeste 4 adet sıçan olacak şekilde tutuldu.

3.2. Gebelik Oluşturma Yöntemi

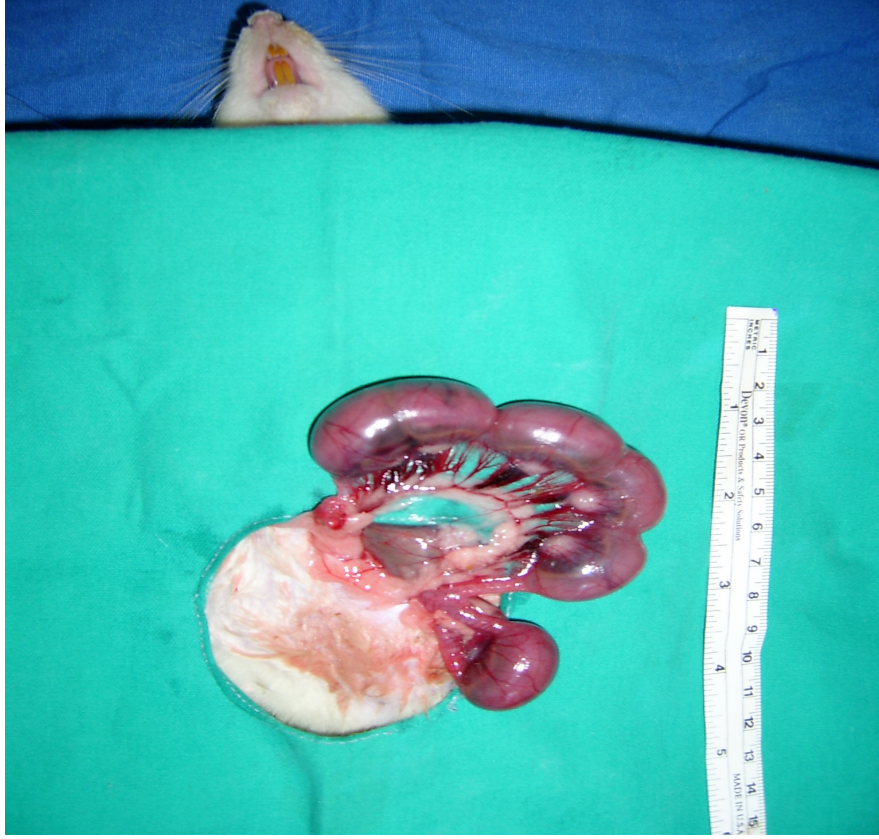
Çalışma için dişi sıçanlar erkek sıçanlar ile birlikte çiftleştirilmeye bırakıldı. Çiftleştirilme işlemi sırasında her gün sabah vajinal smear yapıldı. Smear yaymalarında spermatozoa görülmesi gebeliği gösterdi ve 0. gün olarak kabul edildi.

3.3. Mekonyumlu Amniyotik Sıvı Oluşturma Yöntemi

Steril insan mekonyum süspansiyonu, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde doğum sonrası 24. saati doldurmamış yenidoğanlardan alındı. Ailenin onayı alındıktan sonra, perianal bölge polividon iodin solüsyonu (Glividon®, Bikar, İstanbul) ile temizlenerek asepsi sağlandıktan sonra serum fizyolojik ile durulandı. 10 Fr nelaton sonda rektuma ilerletildi ve mekonyum aspire edildi. Elde edilen mekonyum ile steril izotonik salin karıştırılarak mekonyum süspansiyonu hazırlandı. Fizyolojik intrauterin defekasyona benzer etki oluşturabilmek için Akgür ve ark. (4)'nın uyguladıkları yöntem seçildi. %1'lik düşük konsantrasyonda mekonyum süspansiyonu hazırlamak için 1 mL mekonyum ile 99 mL izotonik salin steril koşullarda karıştırıldı. Hazırlanan solüsyon saklanmadan cerrahi işlem için kullanıldı. Deney öncesi elde edilen mekonyum süspansiyonunun sterilitesi aerobik ve anaerobik kültürler alınarak doğrulandı.

3.4. Fetal Yara Oluşturma Yöntemi

Sıçanların tümüne 16. gün (normal gebelik süresi 22 gün) halothane (Halotan®, Sanofi-Doğu, İstanbul) inhalasyonu ile başlangıç induksiyon anestezisi uygulandı. Kapaklı bir kabın içerisine tabanı kaplayacak kadar ince tabaka halinde pamuk yerleştirildi. Üzerine 2 mL halotan yayılarak boşaltıldı. Sıçanın fazla anestezik maddeye maruz kalmasını önlemek için, tüm pamuğun üzerini örtecek şekilde kağıt havlu serildi. Bu şekilde hazırlanan kaba yerleştirilen sıçan, hareket edemez hale gelinceye kadar kapta tutuldu. Çıkarıldıktan sonra, idame anestezisi olarak bacak adalesi içine 25 mg/kg ketamin (Ketalar®, Eczacıbaşı, İstanbul) uygulandı. Fetal yara oluşturma tekniği Wilgus ve ark. (80), Beanes ve ark. (11) ve Dang ve ark. (25) tarafından tanımlanmış olan yöntemlerinin bir modifikasyonu ile oluşturuldu. Fetal yaralar aynı kişi tarafından yapıldı. Anestezisi uygulamasını takiben, tespit tahtasına sabitlenen sıçanların supin pozisyonunda karın bölgeleri tıraş edildi. Daha sonra povidon iodin solüsyonu (Glividon®, Bikar, İstanbul) ile silinerek aseptik şartlar oluşturuldu. Uygun örtüleme sonrası, orta hat kesisi ile laparotomi yapıldı. Dupleks uterus içerisindeki fetal sıçanlar kesi içerisinde dışarı doğurtuldu (Şekil 4). Histerotomi yapılmadan her bir fetal sıçanın sırt bölgesine uyan uterus üzerine 10/0 naylon (Prolen®, Ethicon, Edinburg) ile çevre sütürleri konuldu. Sütürlerin merkezinden 26 G iğne ucu (Hayat®, İstanbul) ile girildi ve amniyon sıvısının boşalmaması için iğne çevresinden sütürler sıkıldı (Şekil 5). Fetusların sırt bölgelerine aynı iğne ucu kullanılarak, vertebral kolona paralel, 2 mm uzunluğunda, cilt ve ciltaltı dokusunu içerecek şekilde, tam kat kesiler yapıldı. Kesiler sütüre edilmeden bırakıldı. Enjektör gruplara göre amniyon boşluğuna sıvı verilmesi amacıyla çıkarılmadı.



Şekil 4: İntrauterin 16. günde fetal sıçanların laparotomi kesilerinden dışarı doğurtulması.

3.5. Grupların Oluşturulması

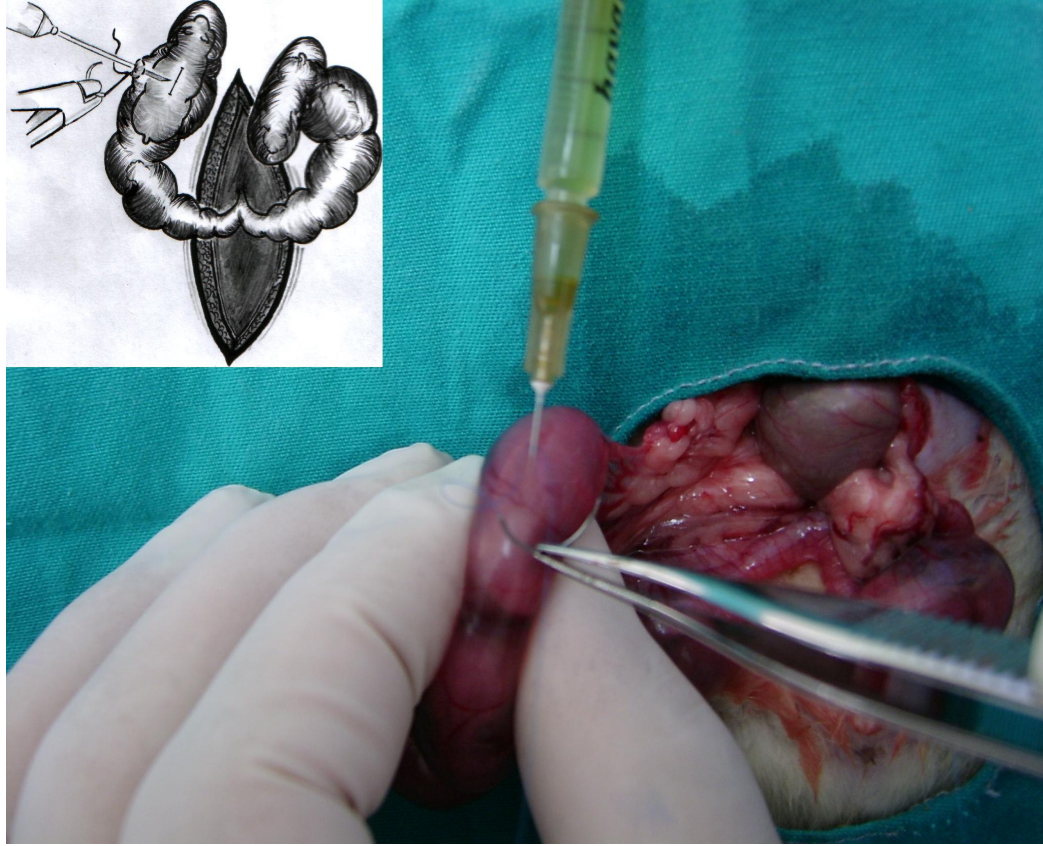
Gebe sıçanlar rasgele seçilerek her grupta 10 sıçan olacak şekilde 2 gruba ayrıldı:

3.5.1. Kontrol Grubu (n=32)

Fetal sıçanların sırt kesileri oluşturulduktan sonra, iğne ucu uterustan çıkarılmadan 0.5 mL amniyon sıvısı aspire edildikten sonra 0,5 mL steril serum fizyolojik solüsyonu (37°C) verildi. İğne ucu çıkarılırken uterustaki çevre sütürleri bağlandı böylece amniyon sıvısının dışarı akması önlendi (Şekil 5). Laparotomi insizyonları 2 kat üzerinden 4-0 ipek sütürlerle devamlı olacak şekilde kapatıldı.

3.5.2. Deney Grubu (n=34)

Grup 2 fetal sıçanlarda sırt kesileri oluşturulduktan sonra, iğne ucu uterustan çıkarılmadan 0,5 mL amniyon sıvısı aspire edilerek, yerine 0,5 mL %1'lik steril mekonyum süspansiyonu (37°C) verildi. İğne ucu çıkarılırken kese ağzı sütürleri bağlandı. Laparotomi insizyonları kapatıldı (Şekil 5).



Şekil 5: Fetusların sırt bölgelerinde cerrahi yaraların oluşturulması ve hazırlanan süspanسیونların amniyon sıvısı içine verilmesi.

3.6. İşlem Sonrası Takip ve Bakım

İşlem sonrası gebe sıçanlar her kafeste bir sıçan olacak şekilde bakım ortamına geri alındı ve beslenmelerine izin verildi.

3.7. Örneklerin Toplanma Şekilleri

Hamile sıçanlara gebeliğin 21. gününde tekrar laparotomi uygulandı. Histerotomi yapılarak fetal sıçanlar alındı. Yaşayan veya rezorbe olan fetuslar kaydedildi. Yaşayan fetuslar tartıldı, cinsiyetleri kaydedildi. Amniyon sıvılarından bakteriyolojik kültür için örnekler alındı. Sırt yaralarında makroskopik olarak renk, mekonyum pigment varlığı, granülasyon dokusu ve skar dokusu varlığı değerlendirildi.

3.8. Sakrifikasyon Yöntemi

Çalışma sonunda, anne sıçanlara servikal dislokasyon ile fetal sıçanlara ise intraperitoneal yüksek doz (100 mgr/kg) pentobarbutal enjeksiyonu ile ötenazi uygulandı.

3.9. Histopatolojik İnceleme

Histopatolojik olarak değerlendirilmek üzere yaralardan, çevrelerinde 2 mm sağlam cilt kalacak şekilde tam kat cilt biyopsileri alındı. Alınan örnekler 12 saat %10 formol içinde tespit edildi, longitudinal aksenlerine uygun olarak parafin bloklara gömüldü. Her örnekten yara yüzeyini içine alan 3 µm kalınlığında 2 seri ve her birinden üçer kesit alınarak preparatlar hazırlandı. Birinci seri preparatlar iyileşen yaralardaki yangısal değişiklikleri gözlemek için, Hematoksilen-Eosin ile boyanarak ışık mikroskopunda (Olympus® BX51) değerlendirildi. Aynı preparatlar Rayner ve ark.(64)'nın metoduna uygun olarak MNH ve fibroblast infiltrasyonunu değerlendirmek için ışık mikroskopunda incelendi. Her preparata 0-4 arasında puan verildi.

0: Yangısal yanıt yok,

1: Minimal yangı yanıtı,

2: Orta derece yangı yanıtı,

3: İleri derece yangı yanıtı,

4: Yoğun yangısal yanıt olarak kabul edildi. 3 preparatın ortalaması alınarak her örnek için ortalama puan tayin edildi.

İkinci seri preparatlar iyileşen yaralardaki fibrotik değişikliklerin saptanması için, Mason-Trikrom boyası ile boyandı. Her preparat Brown (15)'in önerdiği metoda göre kollajen miktarı seyrek (1 puan), orta (2 puan) ve yoğun (3 puan) olarak değerlendirildi ve üçünün ortalaması alındı.

3.10. İstatistikler

Verilerin karşılaştırılması kişisel bilgisayarda SPSS 10.0 programı kullanılarak yapıldı. Değerler ortalama± Standart Sapma (SS) olarak gösterildi. Değişik histolojik lezyonların karşılaştırılmasında, denek sayısı otuzdan fazla olup veriler ölçümle tespit edildiğinden ve iki bağımsız grup olduğundan Student t testi kullanıldı. Fark, *p* değeri 0,05'den küçük olduğu zaman anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma süresince uygulanan işlemlere bağlı anne sıçanlarda herhangi bir yan etki veya komplikasyon görülmedi. İşlem öncesi ve sonrası amniyon sıvılarından alınan kültürlerde bakteriyolojik üreme saptanmadı. Yirmi adet sıçandan toplam 157 fetus elde edildi (Tablo III). Mekonyum süspansiyonu verilerek kesi yaraları oluşturulan deney grubu ile kontrol grubunun, intrauterin ölüm oranları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo III).

Tablo III: Gruplara göre gebe sıçanların ölen veya rezorbe olan fetus sayıları.

Grup	Yaşayan	Ölen veya Rezorbe	Toplam
Kontrol grubu	32	43	75
Deney grubu	34	48	82

Kontrol grubundan işlem sonrası 43 fetus intrauterin ölüm veya rezorbsiyon nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Yaşayan fetuslar (17 erkek, 15 dişi) çalışmaya alındı. Bu fetal sıçanların ortalama ağırlıkları 3,1 gr (2,5–4,5 gr. arasında değişen) olarak ölçüldü. Deney grubu gebe sıçanlardan ise 48 tanesi intrauterin ölüm veya rezorbsiyon nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Yaşayanlar (18 erkek, 16 dişi) çalışmaya alındı. Bu fetal sıçanların ortalama ağırlıkları Tablo IV de verilmiştir. Gruplar arasında ağırlık ve cinsiyet yönünden anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo IV).

Tablo IV: Gruplara göre fetal sıçanların sayısı, ağırlıkları ve cinsiyet dağılımı.

Grup	Ortalama Ağırlık \pm SS (gr)	Erkek	Dişi
Kontrol Grubu (n=32)	3,1 \pm 0,3	17	15
Deney Grubu (n=34)	3.3 \pm 0,3	18	16
<i>p</i> değeri	>0,05	>0,05	>0,05

SS: Standart sapma

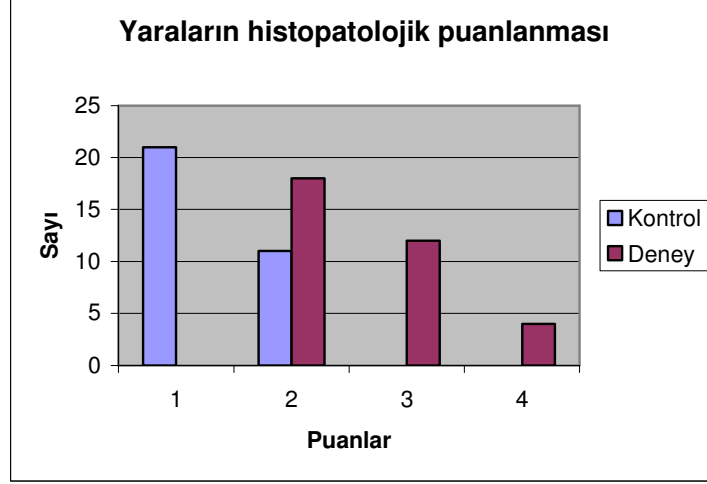
Deney ve kontrol grubu fetuslerin sırt yaralarında makroskopik değişiklikleri araştırmak amacıyla renk, mekonyum pigment varlığı, granülasyon dokusu ve skar dokusu varlığı bakımından incelendiğinde, mekonyum süspansiyonu verilen deney grubunda minimal koyu pigmentasyon dışında gruplar arasında makroskopik olarak belirgin bir fark gözlenmedi.

Fetuslerin yara oluşturulan sırt bölgesinden alınan cilt biyopsilerinde yangısal değişiklikleri araştırmak için Hematoksilen-Eosin boyası ile hazırlanan örnekler, ışık mikroskopunda değerlendirildiğinde, deney grubunda bulunan kesi yaraları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MNH ve fibroblast infiltrasyonunun daha fazla olduğu görüldü. Kontrol grubunda fetal yaraların puanları preparatların çoğunda 1, diğerlerin de 2 puana sahip olduğu bulunurken, deney grubundaki preparatların çoğu 2 ve 3 puana sahip olduğu saptandı (Şekil 6). Puanlamaların ortalaması alındığında deney grubundaki ortalama puan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo V).

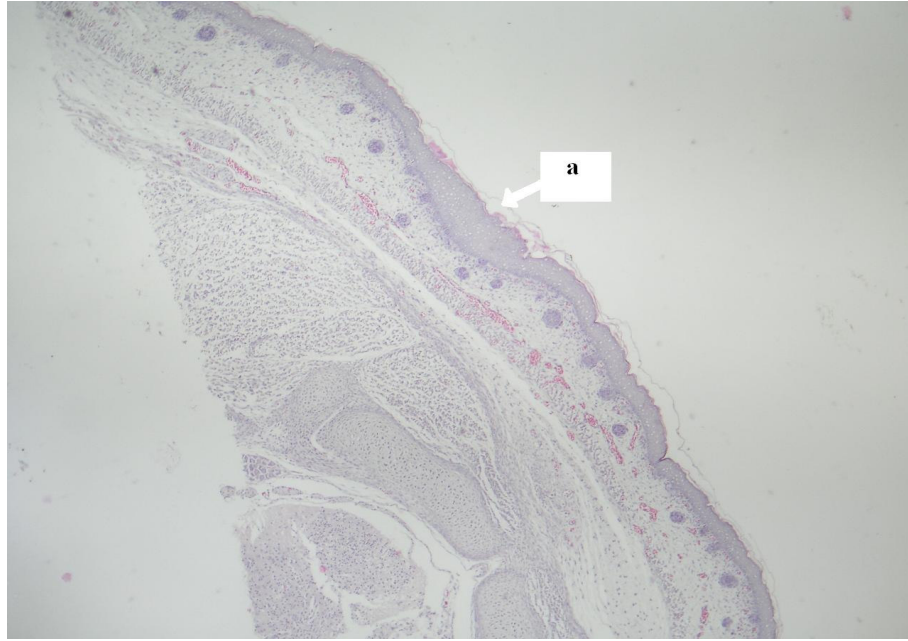
Deney grubu fetal sıçanların kesi yaralarının 5. gün Hematoksilen-Eosin incelemesinde orta, ileri ve yoğun derecede yangı yanıtı (puan 2, 3 ve 4) izlendi. Bu grupta yangının olmadığı veya minimal görüldüğü saptandı (puan 0 ve 1) (Şekil 6 ve TabloV). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında mekonyum süspansiyonu verilen deney grubundaki MNH ve fibroblast artışı anlamlı bulundu ($p<0,001$). Grupların yara örneklerinin Hematoksilen-Eosin ile boyanması ile tespit edilen ve her bir puana ait tipik yaralar şekil 7, 8, 9 ve 10'da gösterilmiştir.

Tablo V: Fetusların kesi yerlerinden hazırlanan preparatların histopatolojik olarak değerlendirilmesinde MNH ve fibroblast infiltrasyonu puanlamasının gruplara göre ortalamaları.

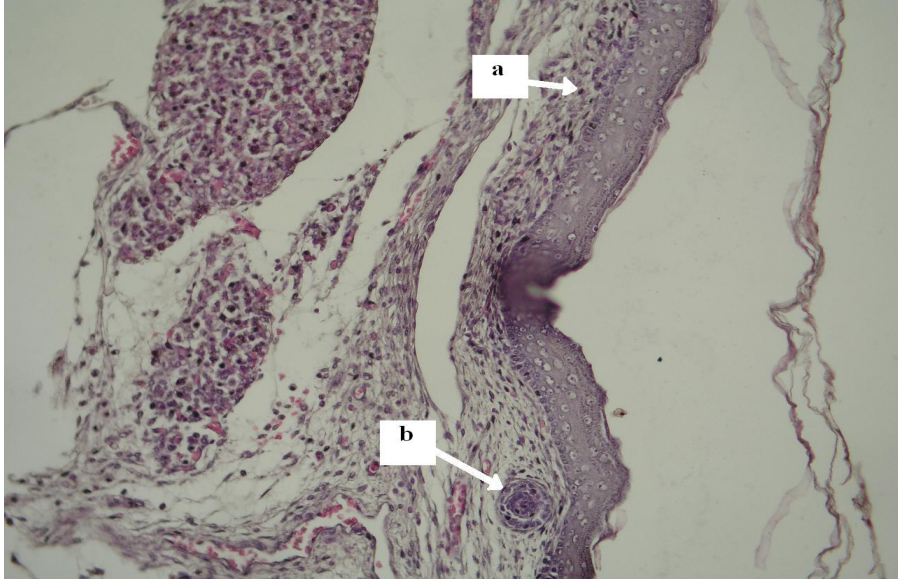
Grup	Ort. Puan
Kontrol Grubu(n=32)	1,34±0,48
Deney Grubu (n=34)	2,59±0,70
<i>p</i> değeri	<0,001



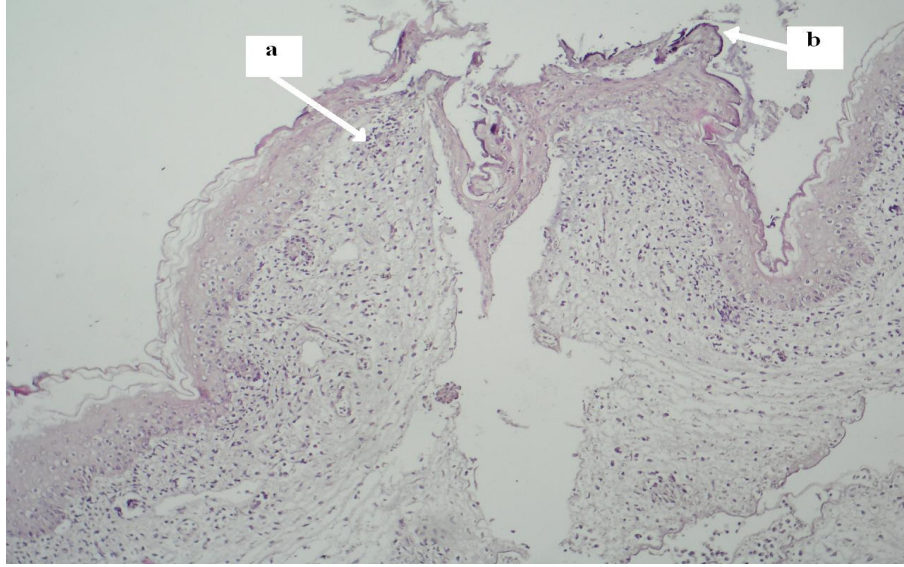
Şekil 6: Yaraların histopatolojik puanlanması.



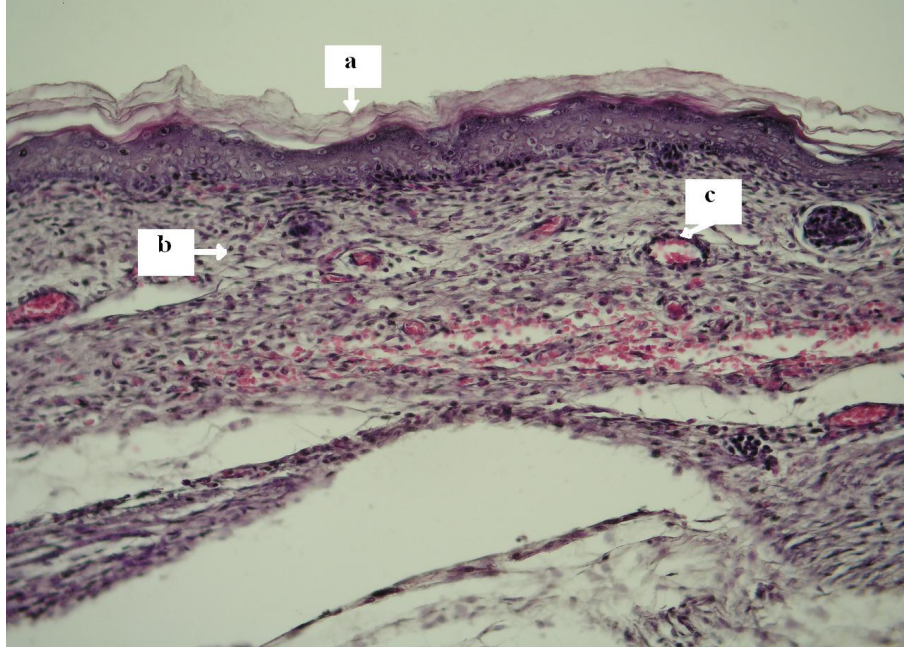
Şekil 7: Kontrol grubu fetal sıçanlara ait histopatolojik örnekte oluşturulan kesi yarasının 5. günde görünümü. Epidermiste kesi bölgesinde epitel hiperplazisi sonucu epitel kalınlığında artma (a) ve yaranın altında minimal yangısal yanıt (puan 1) izleniyor. Hematoksilen-Eosin, X 100 büyütme.



Şekil 8: Deney grubu yara iyileşmesinde orta derecede (puan 2) yangısal yanıt. Epidermis altındaki stromada MNH artımı izlenmektedir. Lenfosit (a), kıl folikülü (b). Hematoksilen-Eosin X 200 büyütme.

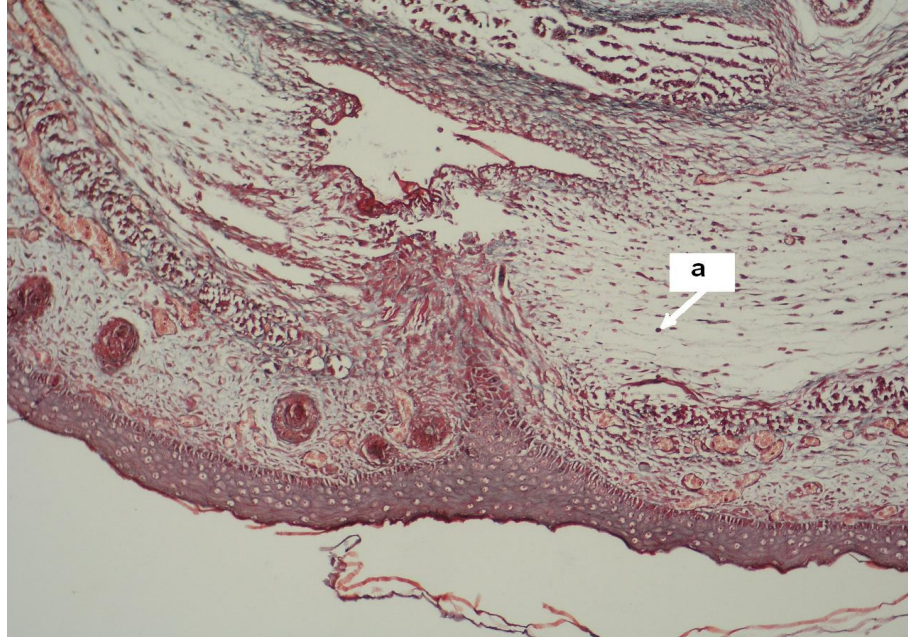


Şekil 9: Deney grubu fetal sıçanlarda ileri derece (puan 3) MNH infiltrasyonu (a) ve mekonyum kalıntıları (b). Hematoksilen-Eosin X 200 büyütme.



Şekil 10: Deney grubu yara iyileşmesinde yoğun MNH infiltrasyonu (puan 4) ve onun altında kanama bulgusu mevcut. Keratin ve epidermal kalınlaşma (a), lenfosit (b), kan damarı(c). Hematoksilen-Eosin X 200 büyütme.

Alınan örneklerde fibrotik değişikliklerin araştırılması için yapılan Mason-Trikrom boyanmada, grupların hiçbirinde yara bölgesinde kollajen birikimi gözlenmedi ve puanlamalar eşitti (Şekil 11).



Şekil 11: Deney grubu yara iyileşmesinde kesi bölgesine uyan stromada puan 2 düzeyinde lenfosit, monosit ve fibroblast infiltrasyonu. MNH (a). Mason-Trikrom X100 büyütme.

5. TARTIŞMA

Yara iyileşmesinin temel süreçlerinden biri olan skar oluşumu, fonksiyonel, kozmetik ve gelişimsel açıdan önemli bir problemdir. Normalde yara oluşuktan sonra koagülasyon/yanğı, proliferasyon ve remodeling olarak isimlendirilen üç temel iyileşme safhasının ardından olgun skar dokusu içeren kapanmış bir doku meydana gelir. Fetuste ise yara iyileşmesi bu dönemler olmadan gerçekleşir. Fetal dokularda oluşan yaralar hızlı, yanğı olmadan, fibröz doku oluşmaksızın ve skarsız iyileşir. Fetal derinin skarsız iyileştiğinin anlaşılması ile tavşan, sıçan, fare, koyun ve maymun gibi pek çok fetal hayvan modelleri üzerinde bu ideal iyileşme araştırılmıştır (30,45,47,48,76,79). Skarsız doku iyileşmesinin anlaşılmasının, gelecekte normal yara iyileşmesinde gözlenen skar ve fibröz doku oluşumunun önlenmesi için geliştirilecek tedavi stratejilerine de ışık tutabileceği pek çok araştırmacı tarafından kabul görmektedir. Ancak günümüzde halen skarsız yara iyileşmesinin mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir (68,82).

1980 sonrasında, ultrasonografinin obstetride yaygın kullanımı ile doğumsal anomalilerin tanısı fetal dönemde konulmaya başlanmış ve bu anomalilerin intrauterin dönemde düzeltilmesini amaçlayan fetal cerrahi bilim dalı geliştirilmiştir. Doğum öncesi tanı konulabilen malformasyonların bazıları doğum sonrası medikal ya da cerrahi olarak tedavi edilebilmekteyse de, fetal gelişimi bozan ya da engelleyen anomaliler intrauterin tedaviyi gerektirebilmektedir. Fetal cerrahi, günümüzde, hayatı tehdit eden doğumsal diyafram hernisi, bilateral obstrüktif üropatiler, akciğerin kistik adenomatoid malformasyonu ve sakrokoksigeal teratom gibi birçok hastalıkta gerek anomaliye erken müdahale ile hastalığın daha da ilerlememesi, gerekse fetal yara iyileşmesinin avantajlarından yararlanmak için uygulanmaktadır.

Normal yara iyileşmesini etkileyen faktörler iyi bilinmektedir. Bunlar arasında lokal enfeksiyon, iskemi, yabancı cisimler, gerilim kuvveti ve hematoma gibi lokal faktörlerin yanı sıra anemi, şok, malnutrisyon, diyabet gibi yandaş hastalıklar, ilaçlar ve major enfeksiyonlar yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir. Bu etkenlerin fetal yara iyileşmesinde etkilerinin az olduğu belirtilse de, intrauterin dönemde yara iyileşmesini etkileyen faktörler hala araştırılmaya devam etmektedir. Gastroşizis ve spinal kord anomalilerinde mekonyumlu amniyotik sıvının olumsuz etkilerinin araştırılmasından sonra fetal yara iyileşmesini etkileyen unsurlardan birinin mekonyum olabileceği tezi ileri sürülmüştür (4,6,57,61,62). Sunulan

çalışmada mekonyumun fetal yara iyileşmesi üzerine olan etkileri olabileceği tezi araştırılmıştır.

Fetal cerrahi giderek daha fazla önem kazanmaktadır, ancak, intrauterin cerrahi sırasında veya sonrasında fetusün intrauterin defekasyonu ile oluşabilecek mekonyumlu amniyotik sıvının cerrahi yaralar üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir ve bu konu bugüne kadar çalışılmamıştır. Fetal defekasyon, anüs yoluyla gastrointestinal içeriğin amniyotik sıvıya atılması olarak tanımlanır (16). Fetal gastrointestinal sistemin çalışmasının ve defekasyonun hem hormonal, hem de sinirsel olarak kontrol edildiği bildirilmiştir (69). Bu iki kontrol mekanizması da gebelik ilerledikçe olgunlaşır ve gelişir. Hormonal kontrol temel olarak motilin denilen ve barsaklarda yapılar salgılanan peptid yapısında bir hormonla olur. Amniyon sıvısında mekonyum bulunan bebeklerin göbek kordonlarındaki motilin düzeyleri, bulunmayan bebeklerden daha yüksektir. Bunun dışında hipoksi durumunda fetal hipofizden salgılanan arginin vazopressin de kolon düz kasını uyararak defekasyona yol açabildiği bildirilmiştir (69,81). Diğer yandan gastrointestinal kanaldaki sinirlerin miyelinizasyonu gebelik yaşıyla beraber artış gösterir. Sinir sistemi olgunlaştıkça parasempatik uyarılar etkili olur ve herhangi bir uyarı ile defekasyon başlayabilir. Deneysel koşullarda kordon sıkışması ve hipoksi durumlarında hayvan fetuslerinin defekasyon yaptığı gösterilmiştir. Bu şekilde kordon veya kafa sıkışması sonucu oluşan vagal uyarı, fetal gastrointestinal kanalda peristaltizmi arttırarak mekonyum geçişine yol açabilir (69). Normal koşullarda insan fetusü intrauterin dönemde defekasyon yapmaz, bu nedenle amniyotik sıvıda mekonyum varlığı fetal stresin bir göstergesi olarak bilinmektedir (5,27,53,54). Bununla beraber, son yıllarda fetal stresin intestinal geçiş dinamiklerini ve intrauterin defekasyonu etkilemediğini gösteren pek çok deneysel çalışma da bulunmaktadır (18,20,21,22,38). Yapılan bu çalışmalarda, insan fetusünde defekasyonun fizyolojik bir fonksiyon olabileceğini gösteren kanıtlar bulunmuştur (16,21,22,37). Çiftçi ve ark. (20) tarafından yapılan bir çalışmada fetal defekasyonun fizyolojik bir olay olduğu gösterilmiş ve bu kanıt fetuslere verilen T_c99m-HIDA'nın (iminodiasetikasit türevi radyoaktif madde) fetal karaciğerden salınarak gastrointestinal atılımı ile gösterilmiştir. Tavşan ve keçi fetuslarında yapılan çalışmalarda, fetal stres altında fetusun normal defekasyon yaptığı ancak amniyon sıvısının zamanla temizlendiği gösterilmiştir (18,22). Sonuç olarak amniyon sıvısının mekonyumla boyalı olmasının, amniyon sıvısının temizlenmesinde görülen bozukluklar nedeniyle olabileceği ortaya atılmıştır. Bu nedenle mekonyumlu amniyotik sıvının, fetal cerrahide karşımıza çıkabilecek bir durum olduğu anlaşılmaktadır.

İntrauterin defekasyonun yanında, mekonyumla boyalı amniyotik sıvının fetuse olan etkilerini araştırmak için de çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan en çok bilineni mekonyum aspirasyon sendromudur. Mekonyum aspirasyon sendromu mekonyumlu amniyotik sıvının akciğerlere ulaşması ile birlikte gözlenen kompleks bir klinik tablodur (69). Sendromda mekonyumun yarattığı kimyasal pnömoni bölgelerinde dem, PNL ve makrofajların bol miktarda grldğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte akciğerlerde şiddetli ve yaygın kanama yanında akciğer parankim ve damarlarında nekroz görülmüştür (69). Buna karşın, akciğerlerde yaygın bir şekilde bulunan mekonyumun en ufak yangısal tepkiye yol amadığı da bildirilmiştir (17,69). Mekonyum aspirasyon sendromunun fizyopatolojisi gösteriyor ki mekonyum doğrudan akciğer dokusu ile temas ettiğinde yangısal tepkimelere neden olabilmektedir. Pinto ve ark. (61) myelomeningoselde grlen spinal kord hasarından da içerisinde mekonyum bulunan amniyotik sıvının sorumlu olabileceği varsayımını ortaya atmışlardır. Bu varsayıma göre deneysel olarak meningomyelosele oluşturulmuş fetal sıçan modelinde amniyotik sıvıya insan mekonyumu eklendiğinde şiddetli nöronal hasar oluştuğunu gözlemişlerdir. Bu çalışmada spinal kordda oluşan yangı ve nekrozun nedeninin mekonyumlu amniyon sıvısının kimyasal toksisitesine bağlı olabileceği dşnlmştr. Mekonyum, gastroşizisde barsak hasarından da sorumlu tutulmuştur. Bu sonuç özellikle ülkemizde yapılan çalışmalarda, deneysel gastroşizis modellerinde gösterilmiştir (4,6,57). Cıvcıv embriyoları üzerinde yapılan modellerde, mekonyumun idrar ile karşılaştırıldığında daha fazla barsak hasarı oluşturduğu ortaya konmuştur (4,57,62). Tüm bu çalışmalar incelendiğinde mekonyum normal cilt dışındaki dokularda önemli yangısal tepkimelere neden olmaktadır.

Çalışmamızda mekonyumun fetal cilt yaralarına etkileri araştırıldı. Bu amaçla deneysel cilt yarası modeli oluşturuldu. Literatürün incelenmesinde fetal yara iyileşmesinin araştırılması için birçok model oluşturulduğu bulunmuştur (11,12,13,14,46,47,51,63,80). Bu modellerden Wilgus ve ark. (80) fetal yara modelinde, gebe farelerin uteruslarına insizyonlar yapılarak amniyotik keseler açılmış, daha sonra da uterustaki her fetusn sırtına, mikrocerrahi makasla 2 mm uzunluğunda, tam kat insizyonel yaralar oluşturarak uterin kesileri kapatmışlar. Beanes ve ark. (11) ise, fetal cerrahi modellerinde cilt insizyonları oluşturmak için punch biyopsi kullanmışlardır. Sunulan çalışmada intrauterin sıçan fetuslerinin sırt bölgelerinde yara oluşturmak için farklı bir yöntem kullanıldı. Fetuslerde 2 mm'lik cilt insizyonları oluşturmak için minimal invaziv girişim amaçlandı. Cerrahi cilt yaraları hysterotomi yapılmadan uterusa konulan dairesel sütürün merkezinden geçirilen ince (26 G) iğne ucu ile oluşturuldu. Uyguladığımız cerrahi yöntem, Wilgus ve ark. ile Beanes ve ark.

tarafından kullanılan yöntemlerle karşılaştırıldığında daha kolaydır, daha az invazivdir ve kısa sürede tamamlanabilmektedir. Bu yöntemde amniyon sıvısının tamamen boşalması riskinin az olduğu, amniyon sıvı replasmanının kolaylıkla yapılabildiği görüldü. Ancak standart cerrahi insizyon oluşturabilmek, diğer yöntemlere göre daha güç oldu.

Çalışmada fetal yara oluşturma dönemi sıçan gebelik yaşına göre ikinci trimestrın sonunda yapıldı. Beanes ve ark. (11) sıçan fetusünde skarsız iyileşmeden skarlı iyileşmeye geçiş dönemini tanımlamak ve cilt yaraları oluşturulan fetuslerde kollajen yapısını değerlendirmek amacıyla gebeliğin 16. gününde insizyonel fetal cilt yaraları oluşturmuşlardır. Fetal yaralar diğer çalışmalarda da benzer olarak 16. gün oluşturulmuştur. Bunun nedeni yapılan çalışmalarda fare ve sıçanlarda intrauterin 16. güne kadar oluşturulan cilt yaralarında skarsız iyileşme görülürken, daha ileri gebelik günlerinde oluşturulan yaralarda skarlı iyileşme görülmesidir (11,12,25,44). Bu nedenle çalışmamızda da aynı günlerde yaralar oluşturuldu.

Intrauterin cerrahi girişimlerin önemli bir kısmı abortus, intrauterin ölüm gibi olumsuzluklarla sonuçlanabilmektedir. Deneysel çalışmalarda da intrauterin ölüm veya rezorbsiyon oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışma sonunda tekrar laparotomi yapıldığında steril izotonik verilen kontrol grubunda hayatta kalma oranı %43 iken, deney grubunda hayattan kalım oranı %42 olarak bulunmuştur. Yapılan diğer çalışmalarda fetusların hayatta kalma oranı %63–75 bulunmuştur (11,25). Çalışmamızda daha az invaziv girişim uygulanmasına rağmen, diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında hayatta kalım oranları daha düşük bulunmuştur. Buna rağmen, çalışmamızda sırt yaraları oluşturulan toplam fetus sayısı, Beanes ve Dang tarafından yapılan çalışmalarda sırt yarası oluşturulan toplam fetus sayısına göre daha fazladır.

Çalışmamızda mekonyumun yara üzerine etkilerini araştırmak için %1'lik insan mekonyumu kullanılmıştır. Benzer olarak Olguner ve ark. da (57) civciv embriyolarında gastroşizide mekonyumun bağırsak üzerine etkilerinin araştırmak için insan mekonyumu kullanmışlardır. Gastroşizis oluşturulduktan sonra intrauterin defekasyona benzer etki oluşturmak amacıyla steril izotonik ile hazırlanan %1 konsantrasyonda mekonyum süspansiyonu amniyon sıvısı içerisine verilmiştir. İnsan mekonyumu kullanılarak yara iyileşmesi çalışmaları arasında, mekonyumun myelomeningoselli sıçanlarda spinal kord nekrozunu artırdığını gösteren deney modelleri de bulunmaktadır (61,62). Bununla birlikte, mekonyum konsantrasyonunun artışı hasar oluşmasında belirleyici olmaktadır. Araştırmacılar gastroşizisde mekonyum konsantrasyonu fazlalaşırsa, intraamniyotik mekonyumun olumsuz

etkilerinin arttığını göstermişlerdir (6,17,61,62). Api ve ark. (6) civciv embriyo modellerinde, intraamniyotik verilen insan mekonyumunun konsantrasyonu artırıldığında intestinal hasarın daha fazla oluştuğunu gözlemlenmiştir. 1/800 ve 1/600 konsantrasyonda olan mekonyum süspansiyonunun barsak hasarı oluşturmadığı gözlenirken 1/400 ve 1/200 konsantrasyondaki mekonyum süspansiyonlarının serozal kalınlaşma, yangı, fokal fibrin ve kollajen depozitleri oluşturduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda intrauterin verilen mekonyum konsantrasyonu, Api ark.'nın uyguladıkları eşik konsantrasyon seviyesinden fazladır. Çalışmamızda da histopatolojik değerlendirme sonucunda mekonyum grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, yangısal hücrelerin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yoğun olması, çalışma için tercih edilen mekonyum konsantrasyonunun fetal yaraları etkilediği gösterilmiştir.

Oluşturulan yaraların işlem sonrası 5. günde yapılan makroskopik değerlendirmelerinde kontrol grubu ile deney grubu karşılaştırılmış, renk, mekonyum pigment varlığı, granülasyon dokusu ve skar dokusu varlığı değerlendirildiğinde aralarında anlamlı bir fark görülmemiştir. Her iki grupta skarsız iyileşme görülmüştür. Bu dönemde skarsız iyileşmeye neden olan faktörlerden birinin de amniyotik sıvı olduğu bilinmektedir. Ancak türler arasında amniyotik sıvının etkisinin oldukça farklı olduğu görülmektedir (68). Fetal tavşanlarda amniyotik sıvının yara kontraksiyonunu azalttığı görülürken, fetal fare ve koyunlarda yara kontraksiyonunu artırmaktadır (68). Amniyotik sıvı ortamı yanında fetal yaranın derinliği, dokunun tipide yara iyileşmesini etkilemektedir. Oluşturulan defekt geniş ise skar oluşumu kaçınılmazdır. İnsizyonel yaraların eksizyonel yaralara göre daha az skarla iyileştiği bilinmektedir (28). Ayrıca tüm fetal dokular skarsız iyileşme kapasitesine sahip değildir. Fetal kuzuların diyafram ve gastrik yaralarında skar oluşumu görülürken, cilt yaraları mükemmel iyileşmektedir (68). Skarsız yara iyileşmesini anlamak için ekstrasellüler matriks ve büyüme faktörleri (TGF- β , PDGF, FGF, EGF ve IGF) ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (12,25,40,42,44,63,68,82). Bu çalışmalarda TGF- β 'nin yangısal hücre birikimini azalttığı gösterilmesine rağmen iyileşen yaralara dışardan TGF- β verilmesinin yangısal hücre ve fibroblast sayısında, kollajen birikiminde ve fibroziste artma yaptığı ortaya konmuştur (68,82). Yine bu çalışmalarla FGF'nin yeni damar oluşumunu artırdığı, PDGF'ün yangı ve fibrozisi artırdığı ve EGF'nin re-epitelizasyonu artırdığı bulunmuştur (68,82). Fetal dokuların skarsız iyileşmesinin olası mekanizmalarından birisi de kollajen düzenlenmesindeki farklılıklardır (14). Fetusde amniyon sıvısı içerisinde yüksek miktarlarda hyalüronik asit bulunmaktadır. Fetusde skarsız doku onarımında hyalüronik asit-kollajen-protein

kompleksinin rol aldığı düşünölmüştür (72). Çalışmamızda mekonyumdan etkilenen yaralarda moleküler düzeyde incelemeler yapılmadı.

Fetal dokularda skarsız iyileşme görölmesinde immatür immun sistemin de önemli rolü vardır (14). Yapılan çalışmalarda erişkin yara iyileşme dönemlerinden farklı olarak fetal yaralarda, yangı hücrelerinin göçünün önemli derecede azalmış olduğu bulunmuştur (3,25,29,30,40,45,46,65,76,79). Sunulan çalışmada, mikroskopik olarak artışı gözlenen yangı hücrelerinin anlamlı bir fibrozise neden olmadığı gösterildi. Diğer yandan yaraların Hematoksilen-Eosin boyama ile yapılan incelemelerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük yoğunlukta MNH'lerin biriktiği göröldü. Adzick ve ark. (3), fetal yaralarda nötrofillerin eksik olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda da Hematoksilen-Eosin incelemede nötrofiller izlenmemiştir. Daha baskın hücreler olan lenfosit, monosit ve makrofajlar değerlendirilmiştir. Ayrıca Adzick ve ark. (3) 4. günde makrofaj birikiminin daha fazla olduğunu göstermeleri ile bizim çalışmamızda 5. günde MNH değerlendirilmesi uygunluk göstermektedir. Adolph ve ark. (1) ise lenfositlerin potansiyel rollerini araştırdıkları deneysel çalışmalarında, T ve B lenfositlerine spesifik monoklonal antikorlar kullanarak oluşturdukları yetişkin ve fetal yaraları, 5 gün sonra Hematoksilen-Eosin boyama ile değerlendirdiklerinde fetal yaralarda yetişkin yaralara göre daha az yangısal hücre yanıtı ve minimal kollajen birikimi görmüşler. Sunulan çalışmada yara içinde mekonyum kalıntısı olabilecek görüntülerin görülmesi bu hücre göçüne mekonyumun neden olabileceği sonucunu ortaya atabilir. Mekonyumun intrauterin dönemde peritoneal boşlukta önemli tepkimelere neden olduğu bilinmektedir. Mekonyum kimyasal yolla etki eden, güçlü bir proenflamatuvar ajandır (77). Mekonyum peritoniti olan yenidoğanlarda mekonyumun oluşturduğu steril kimyasal peritonite bağlı, peritoneal boşlukta fibrozis, kalsifikasyon artışı gibi bulgulara rastlanılmaktadır. Lally ve ark. (41) farelerde yaptıkları deneysel çalışmalarda, steril insan mekonyumunun peritoneal makrofajları direkt uyardığı, bununda mekonyum peritonitinde görölen yoğun yangının nedeni olduğunu göstermişlerdir. Sunulan çalışmalarda göröldüğü üzere, mekonyumun makrofajları uyarıcı etkisi, fetal insizyonel yaralarda bizim gözlediğimiz MNH artışı ile doğrudan ilişkili olabilir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, mekonyumlu amniyotik sıvı ile cilt yaralarının temasının, mekonyumlu gastroşizis modellerinde görölen intestinal hasar oluşumuna benzer şekilde kesi yaralarında hasar oluşturabileceğini desteklemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yetişkinlerde yara iyileşmesi akut yangı ile başlayan ve kalıcı skar oluşumu ile sonlanan bir süreçtir. Bunun tersine, fetusde özellikle erken gestasyonel yaralar (birinci ve ikinci trimestır) mükemmel bir şekilde hızlı ve skar oluşmadan iyileşir. Skarsız iyileşmenin anahtar faktörlerinin saptanması amacıyla yapılan çalışmalar daha çok büyüme faktörleri, fetal derinin fibroblast biyolojisi, fetal yara matriksi ve yara bölgesinde yangının rolü üzerinde odaklanmıştır. Fetal çevrenin özellikle de amniyotik steril ortamın fetal yara iyileşmesi üzerine olan etkileri üzerine yapılan çalışmalar yetersiz görünmektedir.

Amniyotik sıvıda mekonyum görülmesinin fizyolojik bir olay olduğu ya da stres/hipoksi nedeniyle oluştuğu yönünde tartışmalar henüz devam etmektedir. Fetusde her ne şekilde oluşursa olsun, mekonyumla boyalı amniyotik sıvı fetal cerrahi uygulamalarında karşımıza çıkabilir. Mekonyumun yara iyileşmesi üzerine etkileri üzerine yapılan deneysel çalışmalar, gastroşizisde oluşan barsak hasarı ve nöronal hasar oluşturması ile sınırlı görünmektedir. Mekonyumlu amniyotik sıvının cerrahi yaralara olan etkilerinin bilinmesi ve tedavi stratejilerinin buna göre düzenlenmesi, skar oluşumu ve iyileşme sırasında gelişebilecek bazı komplikasyonların ortadan kaldırılmasında yardımcı olacaktır.

Bu çalışma sonunda, mekonyumlu amniyotik sıvının, fetusde oluşturulan cilt kesi yaralarında mononükleer yangı hücrelerini artırdığı ve yara iyileşmesini etkilediği gösterilmiştir. Ancak oluşan yangısal yanıtın etkileri, makroskobik düzeyde saptanamamıştır. Gelecekte, fetal yara iyileşmesinin mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ile çocuk ve yetişkinlerde skarsız yara iyileşme stratejileri geliştirilebilecektir. Bununla birlikte mekonyumun olumsuz etkisini azaltmak amacıyla amniyon sıvısının değiştirilmesi de faydalı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Adolph VR, DiSanto SK, Bleacher JC, et.al. The potential role of the lymphocyte in fetal wound healing. **J Pediatr Surg** 1993;28:1316–1320.
2. Adzick NS. Wound healing. In: Sabiston DC, Lyerly HK (eds). Textbook of Surgery (5 th ed). WB Saunders, Philadelphia,1997:207–220.
3. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, et.al. Comparison of fetal, newborn, and adult wound healing by histologic, enzyme-histochemical, and hydroxyproline determinations. **J Pediatr Surg** 1985;20:315–319.
4. Akgür FM, Özdemir T, Olguner M, et.al. An experimental study investigating the effects of intraperitoneal human neonatal urine and meconium on rat intestines. **Res Exp Med** 1998;198:207–213.
5. Alger LS, Kisner HJ, Nagey DA. The presence of meconium like substance in second trimester amniotic fluid. **Am J Obstet Gynecol** 1984;150:380–385.
6. Api A, Olguner M, Hakgüder G, et.al. Intestinal Damage in gastroschisis correlates with the concentration of intraamniotic meconium. **J Pediatr Surg** 2001;36:1811–1815.
7. Aston SJ, Beasley RW, Thorme CHM. Wound healing. In: Aston SJ, Beasley RW, Charles NMT (eds). Grabb and Smith’s Plastic Surgery (5 th ed). Lippincott and Raven Publishers, Philadelphia, 1997:3–9.
8. Ausprunk DH.: Tumor angiogenesis, in Houck, J.C. (ed): Chemical Messangers of the Enflamatory Process, Amsterdam, Elsevier, Nort Holland, 1979, 317.
9. Barbul A. Immune aspects of wound repair. **Clin Plast Surg** 1990;17:3:433–442.
10. Başaklar AC. Yenidoğan cerrahi hastalıkları. Mekonyum peritonit. Palme Yayıncılık. Ankara.1994;12:203.
11. 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;1:160–170.

12. Belford DA. The mechanism of excisional fetal wound repair in vitro is responsible to growth factors. **Endocrinology** 1997;138:3987–3996.
13. Billingham R.E. Russell PS. Studies on wound healing, with special reference to the phenomenon of contracture in experimental wounds in rabbit skin. **Ann Surg** 1956;144: 961.
14. Bleacher JC, Adolph VR, Dillon PW, Krummel TM: An overview of fetal tissue repair. In. *Dermatology: Progress and perspectives, The Proceedings of the 18th World Congress of Dermatology*, New York, The Parthenon Publishing Group, 1993. 1002–1005.
15. Brown M, McDonnell MK, Menton DN. Electrical stimulation effects on cutaneous wound healing in rabbits. **Phys Ther** 1988; 68:955–960.
16. Cajal LR, Martinez RO. Defecation in utero: A physiologic fetal function. **Am J Obstet Gynecol** 2003;188:153–156.
17. Castellheim A, Lindenskov PHH, Pharo A, et.al. Meconium aspiration syndrome induces complement-associated systemic inflammatory response in newborn piglets. **Scand J Immunol** 2005;61:217–225.
18. Ciftci AO, Tanyel FC. In utero defecation: a new concept. **Turk J Pediatr** 1998;40:1:45–53.
19. Colen SR. Pressure Sores. In: Goodgold J (ed), *Rehabilitation Medicine*. CV Mosby Company, Missouri 1988, 167–183.
20. Çiftçi AO, Tanyel FC, Ercan MT, et.al. In utero defecation by the normal fetus: a radionuclide study in the rabbit. **J Pediatr Surg** 1996;31:1409–1412.
21. Çiftçi AO, Tanyel FC, Karnak I, et.al. In-utero defecation: fact or fiction? **Eur J Pediatr Surg** 1999;9:376–380.
22. Çiftçi AO, Tanyel FC, Koloğlu MB, et.al. Fetal distress does not affect in utero defecation but does impair the clearance of amniotic fluid. **J Pediatr Surg** 1999;34:246–250.
23. Dahms B. The gastrointestinal tract, in *Pediatric Pathology* (Eds Stocker J, Dehner L). J.B. Lippington, Philadelphia, 1988;653–703.

24. Daly TJ. The repair phase of wound healing-reepithelisation and contraction. In:Kloth LC, McCulloch JM, Feedor JA (eds), *Wound Healing: Alternatives in Management*. FA Davis Company, Philadelphia, 1990:14–20.
25. Dang CM, Beanes SR, Soo C, et.al. Decreased expression of fibroblast and keratinocyte growth factor isoforms and receptors during scarless repair. **Plastr Reconstr Surg** 2003;111:6:1969–1979.
26. Davis RO, Phillips JB, Harris BA, et.al. Fetal meconium aspiration syndrome occurring despite airway management considered appropriate. **Am J Obstet Gynecol** 1985;151:731–736.
27. Desmond MM, Moore J, Lindley JE, Brown CB. Meconium staining of the amniotic fluid. A marker of fetal hypoxia. **Obstet Gynecol** 1957;9:91–103.
28. Ferguson MWJ, Whitby DJ, Shah M, et.al. Scar formation: the spectral nature of fetal and adult wound repair. **Plast Reconstr Surg** 1996;97:854–860.
29. Frantz FW, Bettinger DA, Haynes JC, et.al. Biology of fetal repair: The presence of bacteria in fetal wounds induces an adult-like healing response. **J Pediatr Surg** 1993;28:3:428–433.
30. Goss AN. The intra-uterine healing of the fetal rat oral mucosal, skin, and cartilage wounds. **J. Oral Pathol** 1977;6:35–43.
31. Gregory GA, Gooding CA, Phibbs RH, Tooley WH. Meconium aspiration in infants – a prospective study. **J Pediatr** 1974;85:848–852.
32. Hunt TK, Knighton Dr, Goodson WN. Yara iyileşmesi. Akgül H (Çeviri Editörü), Çağdaş Cerrahi Tanı ve Tedavi Yöntemleri. Türkiye Klinikleri Kitabevi, Ankara 1985, 125–138.
33. Kaplan C. Placental pathology for the nineties. **Pathol Annu** 1993;28:15–72.
34. Kaviani A, Perry TE, Dzakovic A, et.al. The amniotic fluid as a source of cells for fetal tissue engineering. **J Pediatr Surg** 2001;36:11:1662–1665.
35. Keeling J: The skin, in *Fetal and Neonatal Pathology* (ed Milard PR).ed 3 Springer, London, 2002;711–714.
36. Kelman C, Diegelman RF. Wound care and wound healing. In:Schwartz (ed), *Principles of Surgery* (6 th ed). McGraw Hill Company, New York 1994: 279–304.

37. Kimble RM, Trudenger B, Cass D. Fetal defaecation: is it a normal physiological process? **J Paediatr Child Health** 1999;35:116–119.
38. Kizilcan F, Karnak I, Tanyel FC et.al. In utero defecation of the nondistressed fetus: A roengen study in the goat. **J Pediatr Surg** 1994;29:11:1487–1490.
39. Krizek TJ, Harries RHC, Robson MC. Biology of tissue injury and repair. In: Georgiada GS, Riefkohl R, Levin LS (eds). *Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery* (3 rd ed). Williams and Wilkins, Baltimore 1997, 3–9.
40. Krummel TM, Michna BA, Thomas BL, et.al: Transforming growth factor beta (TGF-beta) induces fibrosis in a fetal wound model. **J Pediatr Surg** 1988;23:7:647–652.
41. Lally KP, Mehall JR, Xue H, Thompson J. Meconium stimulates a pro-inflammatory response in peritoneal macrophages: Implications for meconium peritonitis. **J Pediatr Surg** 1999;34:214–217.
42. Lawrence WT, Diegelman RF. Growth factors in wound healing. **Clin Dermatol** 1994;12:157–169.
43. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, et.al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. **Arc Dermatol** 1994;130:489–493.
44. Levinson H, Peled Z, Liu W, et.al. Fetal rat amniotic fluid: Transforming growth factor β and fibroblast collagen lattice contraction. **J Surg Res** 2001;100:205–210.
45. Longaker MT, Adzick NS. The biology of fetal wound healing: A review. **Plast Reconstr Surg** 1991;87:788–798.
46. Longaker MT, Adzick NS, Hall JL, et.al: Studies in fetal wound healing, VIII. Fetal wound healing may be modulated by hyaluronic acid stimulating activity in amniotic fluid **J Pediatr Surg** 1990;25:4:430–33.
47. Lorenz HP, Longaker MT, Perkocha LA, et.al. Scarless wound repair: a human fetal skin model. **Development** 1992;114:253–259.
48. Lorenz HP, Whitby DJ, Longaker MT, Adzick NS. Fetal wound healing: The ontogeny of scar formation in the non-human primate. **Ann Surg** 1993;217:4:391–396.

49. Luton D, Guibourdenche J, Vuillard E, et.al. Prenatal management of gastroschisis: the place of amnioexchange procedure. **Clin Perinatol** 2003;30:3:551–572.
50. Manuskiatti W, Maibach HI. Hyaluronic acid and skin: wound healing and aging. **Int J Dermatol** 1996;35:8:539-544.
51. Mast BA, Diegelman RF, Krummel TM, Cohen IK: Scarless wound healing in the mammalian fetus. **Surg Gynecol Obstet** 1992;174:5: 441–51.
52. Mast BA, Haynes JH, Krummel TM, et.al: In vivo degradation of fetal wound hyaluronic acid results in increased fibroplasia, collagen deposition and neovascularization. **Plast Reconstr Surg** 1992;89:3:503–509.
53. Meis JP, Hall M, Marshall JR, Hobel CJ. Meconium passage: a new classification for risk assessment during labor. **Am J Obstet Gynecol** 1978;131: 509–513.
54. Miller PW, Coen RW, Benirschke K. Dating the time interval from meconium passages to birth. **Obstet Gynecol** 1985;66:459–463.
55. Nayele RL. Can meconium in the amniotic fluid injure the fetal brain? **Obstet Gynecol** 1996;87:2:320.
56. O’Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, et.al. Pediatric Surgery. 5th ed. Mosby-Year Book, St. Louis, Missouri. 1998, 33.
57. Olguner M, Akgür FM, Api A et.al. The effects of intraamniotic human neonatal urine and meconium on the intestines of chick embryo with gastrochisis. **J Pediatr Surg** 2000;35:458–461.
58. Ordman LJ, Gillman T. Studies in the healing of cutaneous wounds, **Arch Surg** 1966;98:857-911.
59. Önerci M. Temel Cerrahi Teknikler, 1. baskı, Selim Ofset, Ankara, 2001, 5-15.
60. Peachkok EE, Cohen IK. Wound Healing. In: McCarthy JG, May JW, Littler JW (eds), Plastic Surgery Vol 1. WB Saunders, Philadelphia 1990, 161–185.
61. Pinto JC, Reis JL, Hutchins GM et.al. In utero meconium exposure increases spinal cord necrosis in a rat model of myelomeningocele. **J Pediatr Surg** 2002;37:3:488–492.
62. Pinto JC, Tavares ML, Baptista MJ et.al. Meconium dependence of bowel damage in gastrochisis. **J Pediatr Surg** 2002;37:1:31–35.

63. Rappolee DA, Brenner CA, Schultz R, et.al: Developmental expression of PDGF, TGF-alpha, and TGF-beta genes in preimplantation mouse embryos. **Science** 1988;30:241:1823–1825.
64. Rayner TE, Cowin AJ, Robertson JG, et.al: Mitogenic Whey extract stimulates wound repair activity in vitro and promotes healing of rat incisional wounds. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. 2000;278:1651–1660.
65. Robson MC, Steed DL, Franz MG: Wound healing: Biologic features and approaches to maximize healing trajectories, **Curr Probl Surg**, 2001; 38:2:61–140.
66. Ryan G.B: et al: Myofibroblasts in human granulation tissue. **Hum Pathol** 1974;5:55.
67. Sadler TW: Deri. Lagman's Medical Embryology. 7 th ed. Başaklar A.C. Palme Yayınları. Ekim 1996, 352–57.
68. Samuels P, Tan AKW. Fetal scaless wound healing. **J Otolaryngol** 1999;28:5:296–302.
69. Saraçoğlu F. Fetal Tanı ve Tedavi, Amniyon Sıvısında Mekonyum, Dr. Serbüent Orhaner 12. Bölüm, Güneş Kitabevi, Ankara 1998,199–207.
70. Sayek İ: Temel Cerrahi. İkinci Baskı. Güneş Kitabevi. Ankara, 1996, 266–276.
71. Schoefl GL. Studies of inflammation. III: Growing capillaries: Their structure and permeability. Virchows **Arch Pathol Anat** 1963;337:97.
72. Siebert JW, Burt AR, Mc Carty JG, et.al. Fetal wound healing: a biochemical study of scarless healing. **Plast Reconstr Surg** 1990;85:4:495–502.
73. Skalli O, Gabbiani G: The biology of the myofibroblast relationship to wound contraction and fibrocontractive diseases. In Clark R.A.F. and Henson P.M. (eds): The molecular and Cellular Biology of Wound Repair. New York, Plenum Publishing, 1988,373.
74. Skinner I: Basic Surgical Skills Manual, McGraw-Hill Book Company, Australia, 2000, 24–39.
75. 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.
76. Somasundaram K, Prathrap K. Intra-uterine healing of skin wounds in rabbit foetuses. **J Pathol** 1970;100:81–86.

77. Tokar B, Gundogan AH, Ilhan H, et.al. The effect of hyperbaric oxygen treatment on the inflammatory changes caused by intraperitoneal meconium. **Pediatr Surg Int** 2003;19:673-676.
78. Westgate JA, Bennet L, Gunn AJ. Meconium and fetal hipoxia: some experimental observations and clinical relevance. **BJOG** 2002;109:10:1171.
79. Whitby DJ, Ferguson MWJ. The extracellular matrix of lip wounds of fetal, neonatal, and adult mice. **Development** 1991;112:651–668.
80. Wilgus TA, Bergdall VK, Tober KL, et.al. The impact of cyclooxygenase–2 mediated inflammation on scarless fetal wound healing. **Am J Pathol** 2004;165:753–761.
81. Wiryathian S, Porter JC, Naden RP, Rosenfeld CR. Cardiovascular effects and clearance of arginine vasopressin in the fetal lamb. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 1983;245:24–31.
82. Yang GP, Lim IJ, Phan T, et.al. From scarless fetal wounds to keloids: Molecular studies in wound healing. **Wound Repair Regen** 2003;11:411–418.
83. Yenerman M: Genel Patoloji. 3. baskı, İstanbul, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Vakfı, 1994: 944–55.