

# Mekonyumun fetal yara iyileşmesi üzerine etkileri

Mehmet Erdal MEMETOĞLU \*, Mete KAYA \*, Mehmet Emin BOLEKEN \*, Turan KANMAZ \*,  
Muharrem BİTİREN \*\*, Selçuk YÜCESAN \*

\*Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi, \*\*Patoloji Anabilim Dalları, Şanlıurfa

## Özet

**Amaç:** Fetal deride oluşturulan cilt yaralarının iyileşmesine mekonyumlu amniyon sıvısının etkilerini histopatolojik olarak araştırmaktır.

**Yöntemler:** Yirmi adet gebe Wistar Albino cinsi sıçan her birinde 10 sıçan olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Hamileliğin 16. gününü anne sıçanlara laparotomi uygulandı. Histerotomi yapılmadan fetal sıçanların sırt bölgesine cilt-ciltaltı kesi yarası oluşturuldu ve işlem sonunda uterus içine 0,5 mL izotonik süspansiyonu (Kontrol grubu) ve mekonyum süspansiyonu (Deney grubu) verildi. Laparotomileri kapatılan anne sıçanlara 21. gün yine laparotomi uygulandı ve fetal sıçanlar toplandı. Toplanan fetusların sırt yaraları makroskopik ve histopatolojik olarak değerlendirildi. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Her iki grupta skar oluşumu gözlenmedi. Deney grubunda (n=34) çok az koyu pigmentasyon dışında iki grup arasında makroskopik olarak fark bulunamadı. Histopatolojik olarak, mekonyum süspansiyonu verilen grupta belirgin mononükleer hücre ve fibroblast infiltrasyonu görüldü. Kontrol grubu (n=32) ile karşılaştırıldığında hücre infiltrasyonu ve doku tepkimesi yönünden aralarında anlamlı fark bulundu (p<0,001).

**Sonuç:** Çalışmada, mekonyumlu amniyotik sıvının yara iyileşmesi üzerine makroskopik bir etki göstermediği, ancak histopatolojik incelemede önemli enflamasyona neden olduğu gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Fetal yara iyileşmesi, mekonyum, skar, intrauterin cerrahi

## Summary

### The effects of meconium on fetal wound healing

**Purpose:** The aim of this study was to demonstrate the effects of meconium on fetal wound healing.

**Methods:** Wistar Albino rats (n=20) were randomly divided into 2 groups of 10 rats. Laparotomy was performed on 16<sup>th</sup> day of pregnancy. Dermal-subdermal incisions were made on the back of each fetus without hysterotomy. In the control group after incision of the wound, 0,5 mL isotonic solution was instilled into the uterus, and in the experiment group meconium suspension was given into the uterus. Laparotomy incisions were closed on 21<sup>st</sup> day of gestation. Then healed laparotomy wounds were re-opened from the same incisions, and specimens from healed fetal wound tissues were collected for macroscopic and histopathologic examinations. Results were compared statistically.

**Results:** No scar formation was observed in either group. Except presence of minimal dark pigmentation in the experimental group, no significant difference was found between two groups (n=34). Histopathologically, fetal wounds in the experimental group had greater infiltration of mononuclear cells and fibroblasts when compared with the control group (p<0,001).

**Conclusion:** This study demonstrated histopathological inflammatory effect of meconium suspension on fetal wound healing. But this effect was not observed macroscopically.

**Key words:** Fetal wound healing, meconium, scar, intrauterin surgery

## Giriş

Fetal yara iyileşmesi, yetişkin yara iyileşmesinden temel olarak farklıdır <sup>(6,22,23)</sup>. Fetal doku onarımı hızlı, inflamasyonsuz ve fibröz doku oluşmadan skarsız gelişir <sup>(6,22)</sup>. Fetal yara iyileşmesinin mekanizmaları hakkında bilgiler giderek artmaktadır. Günümüzde

yapılan çalışmalar, fetal derinin fibroblast biyolojisi, fetal yara matriksi ve yara bölgesindeki inflamasyonun rolü üzerinde odaklanmıştır <sup>(5)</sup>.

Mekonyumlu amniyotik sıvının akciğer, bağırsak ve medulla spinalis üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir <sup>(2,3,24,25,26,30,32)</sup>. Mekonyumlu amniyotik sıvının yenidoğanların akciğerleri üzerine etkileri, gastroşizisli olgularda bağırsak serozasında enflamatuvar reaksiyonlara yol açtığı ve meningomiyeloselli olgulardaki gösterilmiştir. Bununla birlikte mekonyumun fetal

**Adres:** Uzm. Dr. Mehmet Erdal Memetoğlu, Mimar Sinan Mah. Şair Ömer Bulvarı Gedizlioğlu Sitesi A Blok K:7, D:14, 09100 Aydın  
**Alındığı tarih:** 13.04.2011  
**Kabul tarihi:** 02.07.2011

yara iyileşmesini etkileyip etkilemediği tam olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmada, mekonyumun fetal yara iyileşmesi üzerine etkileri histopatolojik olarak araştırılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmada Wistar-Albino cinsi, sağlıklı, ortalama ağırlıkları 230 g (200-250 g arasında değişen), multi-par, 20 haftalık 20 adet dişi sıçan kullanıldı. Sıçanların bakımları deneysel araştırma laboratuvarımızda yapıldı. Deney, üniversite etik kurulunun onayı alındıktan sonra gerçekleştirildi. Deney süresince sıçanlar, havalandırılmalı, 24°C sıcaklığındaki odada, 12 saat ışık ve 12 saat karanlık olan ortamda, plastik kafeslerde, standart laboratuvar yemi ve şehir şebeke suyu verilerek bakıldı ve her kafeste 4 adet sıçan olacak şekilde tutuldu. Döllenmeye bırakılan sıçanlara her gün sabah vajinal smear yaymaları yapıldı. Yaymalarda spermatozoa görülmesi gebeliği gösterdi ve 0. gün olarak kabul edildi.

Mekonyum süspansiyonu hazırlamak ve fizyolojik intrauterin defekasyona benzer etki oluşturabilmek için Akgür ve ark.'nın<sup>(2)</sup> uyguladıkları yöntem seçildi. Bunun için doğum sonrası 24 saati doldurmamış yenidoğanlardan steril insan mekonyumu kullanıldı. Ailenin onayı alındıktan sonra, bebeğin perianal bölgesine polividon iodin solüsyonu (Glividon®, Bikar, İstanbul) uygulanmasını takiben serum fizyolojik ile durulandıktan sonra 10 Fr nelaton sonda rektuma ilerletildi ve mekonyum aspire edildi. %1'lik düşük konsantrasyonda mekonyum süspansiyonu hazırlamak için 1 mL mekonyum ile 99 mL izotonik steril koşullarda karıştırıldı. Hazırlanan solüsyon saklanmadan kullanıldı. Deney öncesi elde edilen mekonyum süspansiyonunun sterilitesini doğrulamak için aerobik ve anaerobik kültürler alındı.

Fetal yaralar, aynı kişi tarafından yapıldı ve Wilgus ve ark.<sup>(32)</sup>, Beanes ve ark.<sup>(4)</sup> ve Dang ve ark.<sup>(13)</sup> tarafından tanımlanmış olan yöntemlerin modifiye edilmesi ile oluşturuldu. Yöntem sıçanların tümüne gebeliğin 16. günü (normal gebelik süresi 22 gün), halothane (Halotan®, Sanofi-Doğu, İstanbul) inhalasyonu ile başlangıç indüksiyon anestezisi uygulandı. İdame anestezisi olarak bacak adalesi içine 25 mg/kg ketamin (Ketalar®, Eczacıbaşı, İstanbul) uygulandı.

Anesteziyi takiben, tespit tahtasına supin pozisyonda sabitlenen sıçanların 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 fetuslar kesi içerisinden karın dışına doğurtuldu. Histerotomi yapılmadan, her bir fetal sıçanın sırt bölgesine uyan uterus üzerine 10/0 naylon iplik (Prolen®, Ethicon, Edinburg) ile çevre sütürü konuldu. Bir 26 G enjektörün iğne ucu (Hayat®, İstanbul) sütürün merkezinden amniyotik boşluğa sokuldu. İğne ucu ile fetusların sırt bölgelerine vertebral kolona paralel, 2 mm uzunluğunda, cilt ve ciltaltı dokusunu içerecek şekilde tam kat kesiler yapıldı. Daha sonra, iğne ucu uterustan çıkarılmadan kontrol grubuna 0,5 mL serum fizyolojik solüsyonu (37°C), deney grubuna da aynı miktarda % 1 mekonyumlu sıvı verildi. İğne ucu çıkarılırken uterustaki çevre sütürleri bağlandı böylece amniyon sıvısının dışarı akması önlenildi. laparotomi insizyonları 2 kat üzerinden 4-0 ipek sütürlerle devamlı olacak şekilde kapatıldı. İşlem sonrası gebe sıçanlar her kafeste bir sıçan olacak şekilde bakım ortamına geri alındı.

Hamile sıçanlara gebeliğin 21. gününde tekrar laparotomi uygulandı. Amniyon sıvılarından bakteriyolojik kültür için tekrar örnekler alındı. Histerotomi yapılarak fetuslar alındı. Yaşayan, ölen veya rezorbe olan sıçan fetusları kaydedildi, tartıldı ve cinsiyetleri not edildi. Sırt yaralarında makroskobik olarak renk, mekonyum pigment varlığı, granülasyon dokusu ve skar dokusu varlığı değerlendirildi. Daha sonra tüm sıçanlara ötenazi uygulandı.

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 akslerine uygun olarak parafin bloklara gömüldü. Her örnekten yara yüzeyini içine alan 3-µm kalınlığında, ikişer seri ve her seride 3 adet kesit alınarak preparatlar hazırlandı. Birinci seri preparatlar iyileşen yaralardaki inflamatuvar değişiklikleri gözlemek için Hematoksilen-Eosin ile boyanarak ışık mikroskopunda (Olympus BX51) değerlendirildi. Hazırlanan preparatlar Rayner ve ark.<sup>(27)</sup>'nin metoduna uygun olarak MNH (mono nükleer hücre) ve fibroblast infiltrasyonu için puanlandı. Her preparata bu yönteme göre 0-4 arasında puan verildi. 0: İnflamatuvar yanıt yok, 1:

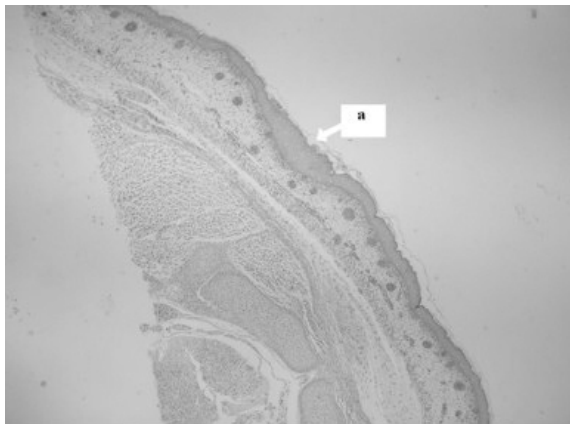
Minimal inflamatuvar yanıt, 2: Orta derece inflamatuvar yanıt, 3: İleri derece inflamatuvar yanıt, 4: Yoğun inflamatuvar yanıt olarak kabul edildi. Üç preparatın ortalaması alınarak her fetus için ortalama puan tayin edildi.

İkinci seri preparatlar iyileşen yaralardaki fibrotik değişikliklerin saptanması için, Mason-Trikrom ile boyandı. Brown'ın (7) önerdiği metoda göre kollajen miktarı seyrek, orta ve yoğun olarak değerlendirildi.

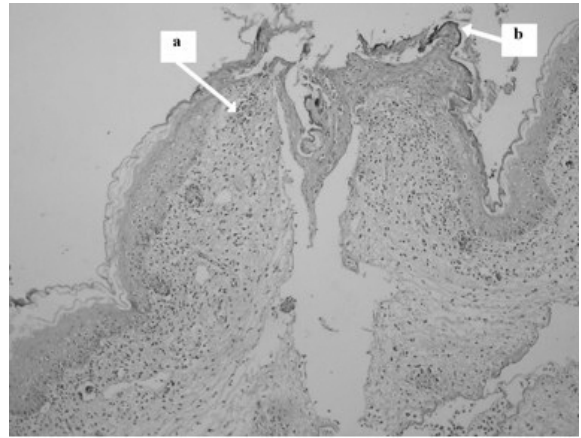
Verilerin karşılaştırılması kişisel bilgisayarda SSPS 10.0 programı kullanılarak yapıldı. Değişik histolojik lezyonların karşılaştırılmasında, denek sayısı otuzdan fazla olup, veriler sayımla tespit edildiğinden ve iki bağımsız grup olduğundan ki-kare testi kullanıldı. Fark, p değeri 0,05'den küçük olduğu zaman anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışma süresince uygulanan işlemlere bağlı anne sıçanlarda herhangi bir yan etki veya komplikasyon görülmedi. İşlem öncesi verilecek solusyonlardan ve sonrası amniyon sıvılarından alınan kültürlerde bakteriyolojik üreme olmadı. Yirmi adet sıçandan toplam 157 fetus elde edildi. Kontrol grubundaki sıçanlardan toplam 75 fetus elde edildi, ancak 43 tanesi intrauterin ölüm veya rezorbsiyon nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Deney gurubu gebe sıçanlardan 82 fetus toplandı. Bunlardan 48 tanesi intrauterin ölüm veya rezorbsiyon nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Gruplar



**Resim 1.** 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 inflamatuvar yanıt (puan 1) izleniyor. Hematoksilen-Eosin, X 100 büyütme.



**Resim 2.** Deney grubu fetal sıçanlarda ileri derece (puan 3) MNH infiltrasyonu (a) ve mekonyum kalıntıları (b). Hematoksilen-Eosin X 200 büyütme.

**Tablo 1.** Fetusların kesi yerlerinden hazırlanan preparatların histopatolojik olarak değerlendirilmesinde MNH ve fibroblast infiltrasyonu puanlamasının gruplara göre ortalamaları.

	Sayı	Ort. Puan-S.D
Kontrol Grubu	32	1,34±0,48
Deney Grubu	34	2,59±0,70*
p değeri	>0,05	*<0,05

arasında ağırlık ve cinsiyet yönünden anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Mekonyum süspansiyonu verilen deney grubu ile kontrol grubu fetusların, intrauterin ölüm oranları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Deney ve kontrol grubu fetusların sırt yaralarında makroskopik değişiklikleri araştırıldığında mekonyum süspansiyonu verilen grupta minimal koyu pigmentasyon dışında gruplar arasında fark gözlenmedi.

Deney grubu fetal sıçanların insizyonel yaralarının 5. gün Hematoksilen-Eosin incelemesinde orta, ileri ve yoğun derecede enflamatuvar yanıt izlendi. Bu grupta enflamasyonun olmadığı veya minimal olduğu enflamatuvar yanıtlar (puan 0 ve 1) izlenmedi. Kontrol grubunda fetal yaralar incelendiğinde epitel kalınlışması dışında çoğunun 1 ve 2 puana sahip olduğu bulunurken (Resim 1), deney grubundaki yaraların çoğunun 3 puana sahip olduğu saptandı (Resim 2). Puanlamaların karşılaştırılmasında deney grubunda ortalama puanlar anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo I,  $p<0,05$ ). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında mekonyum süspansiyonu verilen deney grubundaki MNH ve fibroblast artışı anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Alınan örneklerde fibrotik değişikliklerin araştırılma-

sı için yapılan Mason-Trikrom boyanmada, grupların hiçbirinde yara bölgesinde kollajen birikimi gözlenmedi.

## Tartışma

Mekonyum kimyasal yolla etki eden, güçlü bir enflamasyon etkenidir <sup>(30)</sup>. Fetal defekasyon ve mekonyumun fetus üzerine etkileri araştırılmaya devam etmektedir <sup>(8,9,10,11,12,17,18,20,30)</sup>. Bunlardan en iyi bilineni mekonyumun akciğerler üzerine etkileridir <sup>(20,30)</sup>. Diğer yandan, mekonyum peritoneal boşlukta fibrozis, kalsifikasyon artışı gibi bulgulara yol açtığı bilinmektedir. Lally ve ark. <sup>(20)</sup> farelerde yaptıkları deneysel çalışmalarda, steril insan mekonyumunun peritoneal makrofajları direkt uyardığı, bunda mekonyum peritonitinde görülen yoğun enflamasyonun nedeni olduğunu göstermiştir. Deneysel gastroşizis modellerinde, bağırsak hasarından intestinal atık ürünlerinin sorumlu oldukları gösterilmiştir <sup>(2,24,26)</sup>. Olguner ve ark. <sup>(24)</sup> civciv embriyolarında karın defekti oluşturarak, amniyotik kavitelere % 1'lik konsantrasyonda insan mekonyumu vermiş ve bağırsaklarda serozal kalınlaşma, inflamasyon, fokal fibrin ve kollajen depozitlerini göstermişlerdir. Diğer yandan myelomeningoselde görülen spinal kord hasarından mekonyumlu sıvının sorumlu olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır <sup>(25)</sup>. Tüm bu çalışmalar incelendiğinde, mekonyum dokularda önemli yangısal tepkimelere neden olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda mekonyumun fetal cilt yaralarına etkisi araştırılmıştır. Mekonyumlu sıvı verilen grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında makroskobik olarak (granülasyon dokusu ve skar dokusu varlığı) aralarında anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak, yaralarda iltihabi hücre infiltrasyonu değerlendirildiğinde, amniyon kesesine mekonyumlu sıvı verilen fetuslarda kesi yerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir MNH artışı saptandı. Çalışmada akut inflamatuvar yanıtta görülen PNL (polimorfo nükleer lökositler) görülmemiştir. Bunun nedeni fetusun nötrojenik olması, fetal yaralarda akut yanıtın zayıf olması ve fetal yara iyileşmesinde egemen olan hücrelerin MNH olmasıdır <sup>(5,6,13)</sup>. Oluşturulan yaralar intrauterin 21. gün incelenmiş, bu nedenle de geç dönem iltihap hücreleri (lenfosit, monosit ve makrofajlar) değerlendirildiğinde kronik inflamatuvar hücrelerin mekonyum sıvısı ile temas eden cilt yaralarında daha yoğun olduğu

bulunmuştur. Bu sonuç, mekonyumlu sıvı ile cilt yaralarının temasının, mekonyumlu gastroşizis modellerinde görülen intestinal hasar oluşumuna benzer şekilde kesi yaralarında hasar oluşturabileceğini desteklemektedir.

Yapılan çalışmalarda erişkin yara iyileşme dönemlerinden farklı olarak fetal yaralarda, inflamatuvar hücre göçünün önemli derecede azalmış olduğu bulunmuştur <sup>(1,13,15,16,19,21,22,28,29,31)</sup>. Adzick ve ark. <sup>(1)</sup>, fetal tavşanlarda yaralanma sonrası 4. günde şiddetli makrofaj infiltrasyonu ve 7. günde ise şiddetli fibroblast infiltrasyonu gözlerken, nötrofillerin tüm fetal örneklerde dikkat çekici bir şekilde eksik olduğunu göstermişlerdir. Buna karşın yenidoğan ve yetişkin deneysel yaralarda ise 7. güne kadar makrofaj, nötrofil ve fibroblastlar karışık bir şekilde izlenmiştir. Bu çalışma ile ortaya konulduğu gibi, fetusta yaralara yangısal yanıtta makrofajlar ve fibroblastlar önemli yer almaktadır. Çalışmamızda da Hematoksilen Eosin incelemede nötrofiller izlenmemiş, daha baskın hücreler olan lenfosit, monosit ve makrofajlar görülmüştür. Diğer yandan sunulan çalışmada histopatolojik puanlama yapıldığında mekonyumlu ortamda bulunan fetal yaralarda lenfosit, monosit ve makrofajlarda anlamlı derecede artma görülmüştür.

Amniyotik sıvıda mekonyum görülmesinin her ne kadar fizyolojik bir olay olduğu bildirilse de <sup>(8,9,10,11,14,17,18)</sup>, stres/hipoksi nedeniyle oluştuğu yönünde kanıtlar vardır <sup>(14)</sup>. fetusta oluşabilecek mekonyumla boyalı amniyotik sıvı fetal cerrahi uygulamalarında karşımıza çıkabilir. mekonyumlu sıvının cerrahi yaralara olan etkilerinin bilinmesi, tedavi stratejilerinin buna göre düzenlenmesine yardımcı olacaktır. Bu çalışma sonunda, mekonyumlu sıvının, fetusta oluşturulan cilt kesi yaralarında yangısal tepkimelere neden olduğu saptanmıştır. Ancak, oluşan bu yangısal tepki makroskobik düzeyde saptanamamıştır.

## Kaynaklar

1. 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* 20:315, 1985
2. 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* 198:207, 1998
3. Api A, Olguner M, Hakgüder G, et al: Intestinal Damage

- in gastroschisis correlates with the concentration of intra-amniotic meconium. *J Pediatr Surg* 36:1811, 2001
4. Beanes SR, Hu FY, Soo C, et al: Confocal microscopic analysis of scarless repair in the fetal rat: Defining the transition. *Plast Reconstr Surg* 109:160, 2002
  5. Belford DA: The mechanism of excisional fetal wound repair in vitro is responsible to growth factors. *Endocrinology* 138:3987, 1997
  6. Bleacher JC, Adolph VR, Dillon PW, et al: An overview of fetal tissue repair. Presented at 18th World Congress of Dermatology, New York, USA, 1993
  7. Brown M, McDonnell MK, Menton DN: Electrical stimulation effects on cutaneous wound healing in rabbits. *Phys Ther* 68:955, 1988
  8. Cajal LR, Martinez RO: Defecation in utero: A physiologic fetal function. *Am J Obstet Gynecol* 188:153, 2003
  9. Ciftci AO, Tanyel FC: In utero defecation: a new concept. *Turk J Pediatr* 40:45, 1998
  10. Çiftçi AO, Tanyel FC, Ercan MT, et al: In utero defecation by the normal fetus: a radionuclide study in the rabbit. *J Pediatr Surg* 31:1409, 1996
  11. Çiftçi AO, Tanyel FC, Karnak I, et al: In-utero defecation: fact or fiction? *Eur J Pediatr Surg* 9:376, 1999
  12. 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* 34:246, 1999
  13. Dang CM, Beanes SR, Soo C, et al: Decreased expression of fibroblast and keratinocyte growth factor isoforms and receptors during scarless repair. *Plastr Recons Surg* 111:1969, 2003
  14. Desmond MM, Moore J, Lindley JE, et al: Meconium staining of the amniotic fluid. A marker of fetal hypoxia. *Obstet Gynecol* 9:91, 1957
  15. 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* 28:428, 1993
  16. Goss AN: The intra-uterine healing of the fetal rat oral mucosal, skin, and cartilage wounds. *J Oral Pathol* 6:35, 1977
  17. Kizilcan F, Karnak I, Tanyel FC et al: In utero defecation of the nondistressed fetus: A roengen study in the goat. *J Pediatr Surg* 29:1487, 1994
  18. Kimble RM, Trudinger B, Cass D: Fetal defaecation: is it a normal physiological process? *J Paediatr Child Health* 35:116, 1999
  19. Krummel TM, Michna BA, Thomas BL, et al: Transforming growth factor beta (TGF-beta) induces fibrosis in a fetal wound model. *J Pediatr Surg* 23:647, 1988
  20. Lally KP, Mehall JR, Xue H, et al: Meconium stimulates a pro-inflammatory response in peritoneal macrophages: Implications for meconium peritonitis. *J Pediatr Surg* 34:214, 1999
  21. Longaker MT, Adzick NS: The biology of fetal wound healing: A review. *Plast Reconstr Surg* 87:788, 1991
  22. 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* 25:430, 1990
  23. Mast BA, Diegelman RF, Krummel TM, et al: Scarless wound healing in the mammalian fetus. *Surg Gynecol Obstet* 174:441, 1992
  24. Olguner M, Akgür FM, Api A et al: The effects of intraamniotic human neonatal urine and meconium on the intestines of chick embryo with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 35:458, 2000
  25. 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* 37:488, 2002
  26. Pinto JC, Tavares ML, Baptista MJ et al: Meconium dependence of bowel damage in gastroschisis. *J Pediatr Surg* 37:31, 2002
  27. 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* 278:1651, 2000
  28. Robson MC, Steed DL, Franz MG: Wound healing: Biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Probl Surg* 38:61, 2001
  29. Somasundaram K, Prathrap K: Intra-uterine healing of skin wounds in rabbit foetuses. *J Pathol* 100:81, 1970
  30. 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* 19:673, 2003
  31. Whitby DJ, Ferguson MWJ: The extracellular matrix of lip wounds of fetal, neonatal, and adult mice. *Development* 112:651, 1991
  32. Wilgus TA, Bergdall VK, Tober KL, et al: The impact of cyclooxygenase-2 mediated inflammation on scarless fetal wound healing. *Am J Pathol* 165:753, 2004