

Deneyisel fetal yara modelinde farklı implantlara karşı oluşan yangısal yanıtların değerlendirilmesi*

Selami SÖZÜBİR, Şükrü ÖZDAMAR, Semih GÖRK, Ender ARITÜRK, Ferit BERNAY, Rıza RIZALAR, Naci GÜRSES

Öndokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi ve Patoloji Anabilim Dalları, Samsun

Özet

Amaç: Fetal yara iyileşmesi ile erişkin yara iyileşmesi arasındaki en belirgin farklar, fetal yaradaki inflamasyon yanıtının çok düşük olması ve fetal yaranın nedbesiz iyileşebilmesidir. Ancak bazı koşullarda fetal dokuların erişkin tip inflamasyon yanıtı oluşturabildikleri de saptanmıştır. Bu çalışmada, farklı implantların fetal yarada oluşturduğu etkiler ve bu modeldeki fetal fibroblastların proliferasyonu incelendi.

Yöntem: Bu deneyisel çalışmada gestasyonun 23±1. günündeki tavşan fetuslarına 0.5x0.5 cm'lik cilt çıkarılması uygulandı. Kontrol grubunda (Grup 1), çıkarılan cilt dokusu aynı yere dikilirken, Grup 2 ve 3'te ise sırasıyla inorganik implant olarak Goretex (protez materyal) ve organik implant olarak kardeş fetus cildi (hallogreft) çıkarılan cilt yerine dikildi. 16 fetustan oluşan her grup değerlendirme zamanına göre de iki alt gruba ayrıldı (a:24.saat ve b:72.saat). Elde edilen makroskopik skor, mikroskopik skor ve fetal fibroblastik PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) indeksleri tüm fetuslarda değerlendirildi.

Bulgular: Makroskopik skorların değerlendirilmesinde en yüksek skorlar hem a hem b alt grubu için inorganik implant (grup 2) grubundaydı. Ayrıca, 1a ile 2a, 1b ile 2b ve 2b ile 3b arasındaki farklar istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. Mikroskopik skorlarda da en yüksek değerler 2. gruptaydı ve 1b ile 2b ve 2b ile 3b arasındaki farklar anlamlı idi. En yüksek PCNA skorları da yine inorganik materyal grubundaydı.

Sonuç: Bu çalışmada, fetal cilt yaralarında kullanılan protez materyallerin, cinsine ve zamana bağlı olarak fetal inflamasyon yanıtını arttırdıkları saptanmıştır. Böylece fetal yara iyileşmesi modeli erişkin tip yara iyileşmesi modeline dönmektedir. Bu değişim en yoğun Goretex'in kullanıldığı inorganik implant grubunda gözlemlendi. Fetal fibroblastlardaki PCNA indeksinin yükselmesi de erişkin tip inflamasyon yanıtı ile paralellik göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Yara iyileşmesi, fetal

* XLIV BAPS International meeting, 22-25 Temmuz 1997, İstanbul, Türkiye sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Adres: Dr. Selami Sözübir, Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Sopalı Derince 41900, İzmit

Yayına kabul tarihi: 14.05.2004

Summary

Evaluation of inflammatory responses to different implants in experimental model of fetal wounds

Aim: Fetal wound healing differs dramatically from adult tissue repair, especially with the characteristic of minimal inflammation response and scarless healing. However in recent studies, it has also been shown that fetal wound healing can change to adult type in some conditions. In this study, the effects of different prosthetic materials on fetal wound healing and proliferation of fetal fibroblasts were evaluated.

Method: In this experimental study, the skin of the fetal rabbit was excised 0.5x0.5 cm in size on the 23±1 day of gestation. In group 1 (control group), the excised skin was sutured in the same place. In group 2, an inorganic material (goretex patch) was sutured in place of the excised skin. In group 3, an organic material (skin patch excised from another sibling fetus) was sutured in place of the excised skin. All groups (n:16) were divided into two subgroups depending on the time of evaluation (24th and 72nd hours, subgroups a and b) The macroscopic scale, microscopic scale and PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) index of the fibroblasts were evaluated.

Results: Evaluation of macroscopic scales revealed that the scores were higher in group 2 in subgroups a and b. The differences were significant between the groups 1a and 1b and 1b and 2b and 2b and 3b. Microscopically the scores were also higher in group 2 and the differences were significant between the groups 1b and 2b and 2b and 3b. The highest PCNA scores were also found in group 2.

Conclusion: In this study, the presence of prosthetic material in fetal wound increases fetal inflammatory response resembling adult type healing depending on the duration and type of material used. Goretex resulted in the highest response between these groups. The increase of fetal fibroblastic PCNA was in accordance with the degree of adult type inflammatory response.

Key words: Wound healing, fetal

Giriş

Fetal yara iyileşmesi, erişkindeki yara iyileşmesinden belirgin olarak farklıdır. Fetus, genetik özelliklerle

ri ve fetal fibroblastları sayesinde kendine özgü bir hücre dışı matriks oluşturarak hücre proliferasyonunu ve epitelizasyonunu hızlandırır (2,5). Ayrıca, akut inflamasyon ve damarlanmanın en az olduğu fetal yarada, kollajen de çok düzenli ve organize olarak birikerek nedbe, yara kabuğu ve keratinizasyonun da oluşmamasına neden olur (15,17).

Fetal yara iyileşmesi modeli bu özellikleriyle ideale çok yakın bir model olarak karşımıza çıkar. Bu da fetal yara iyileşmesi biyolojisinin daha ayrıntılı olarak incelenmesi ve açıklanması gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Kuşkusuz, erişkindeki ve fetustaki yara iyileşmesinin farklılığını açıklayabilecek, fetusa ait birçok iç ve dış etken vardır. Bu etkenler ise fetal hücrelerden, fetal yara ortamından ya da her ikisinden kaynaklanıyor olabilir (3,5).

Doksan'lı yılların ortasına gelindiğinde, bir grup hastalık fetal cerrahi yöntemleri ile tedavi edilmeye başlanmıştır (1). Bunların başlıcaları; iki taraflı hidronefroz, doğumsal diyafragma fıtığı, sakrokoksigeal teratom ve akciğerin kistik adenoid malformasyonlarıdır. Günümüzde gelişen doğum öncesi tanı olanakları ve özellikle hızla gelişen teknoloji ile rutin fetal cerrahi girişimlerin artacağı ve bu cerrahi teknikte zaman zaman farklı özelliklerdeki implantların da kullanılacağı açıktır.

Bu çalışmada farklı özelliklerdeki implantlar kullanılarak oluşturulan eksizyonel fetal yara modelinde fetal yara iyileşmesinin nasıl etkilendiği incelenmiştir. Bu etkilenmenin fetal tip yara modelinin erişkin tipe dönmesine neden olup olmadığını araştırılması amaçlanmıştır. Fetusun, rejeneratif ve nedbe dokusu oluşturmadan iyileşmeyi sağlayan ana elemanları olan fetal fibroblastlarının hücre kinetikleri immünohistokimyasal yöntemle PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) ekspresyonu kullanılarak araştırılmıştır.

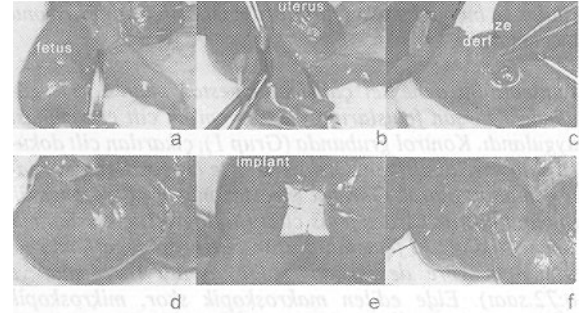
Gereç ve Yöntem

Bu deneysel çalışmada ağırlıkları 3.5-5.7 kg arasında olan 20 adet gebe Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. 23±1 gestasyonel güne gelen gebe tavşanlar cerrahi temizlik koşullarına uygun olarak ameliyata alındı. Bikornu gebe uterus bulunarak kesi yapıldı ve fetusun lomber bölgesinde karın yan duvarına

0.5x0.5 cm'lik tam kat cilt dokusu çıkarıldı (Resim 1a,b).

Her grup 16 fetus içerecek biçimde üç gruba ayrılan fetuslardan birinci grupta çıkarılan cilt dokusu yerine yeniden dikilirken (Kontrol grubu), ikinci grupta çıkarılan cilt dokusu yerine 0.5x0.5 cm boyutlarında inorganik bir materyal olan Goretex (PTFE: Politetrafluroetilen) implantı, üçüncü grupta ise çıkarılan cilt dokusu yerine organik materyal grubunu oluşturmak üzere kardeş cildinden alınan 0.5x0.5 cm boyutlarında cilt dokusu dikildi (Resim 1c,d,e,f).

Doğurtulma, a alt grubunda cerrahi işlemden 24 saat sonra ve b alt grubunda ise 72 saat sonra gerçekleştirildi. Yaraların çevre doku ile birlikte çıkarılma-



Resim 1. Fetusa uygulanan cerrahi teknik. Tüm implantlar 6/0 PDS kullanılarak, dört kadranda, tek tek dikişlerle dikildi.

Tablo 1. Gruplarda makroskopik dercelendirmede kullanılan ölçütler.

MAKROSKOPİK DERCELENDİRME

ÇEVRE DOKUYA YAPIŞIKLIK

YOK	0
VAR-İnce diseksiyonla ayrılıyor	1
VAR- Künt diseksiyonla ayrılıyor	2
VAR-Keskin diseksiyonla ayrılıyor	3

ALT DOKUYA YAPIŞIKLIK

YOK	0
VAR-İnce diseksiyonla ayrılıyor	1
VAR- Künt diseksiyonla ayrılıyor	2
VAR-Keskin diseksiyonla ayrılıyor	3

YARANIN GÖRÜNÜMÜ

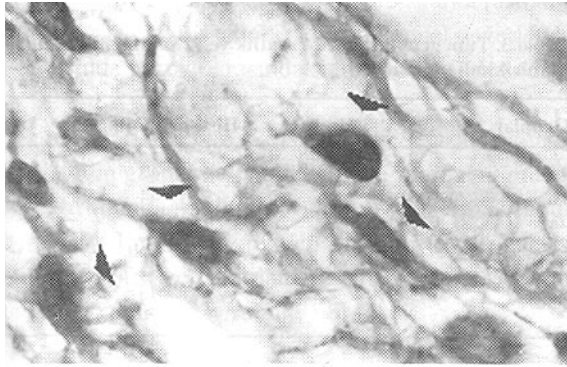
Temiz	0
Eksüda ile kaplı	1
İmplant atılmış	2

İMLANTIN KESİ ÇİZGİSİ İLE UYUMU

İnce diseksiyonla ayrılıyor	1
Künt diseksiyonla ayrılıyor	2
Keskin diseksiyonla ayrılıyor	3

Tablo 2. Gruplarda histopatolojik derecelendirmede kullanılan ölçütler.

HİSTOPATOLOJİK DERECELENDİRME	
FİBROBLASTLAR	
Yok	0
Az sayıda	1
Orta sayıda	2
Çok sayıda	3
KOLLAJEN	
Yok	0
Az miktarda	1
Orta miktarda	2
Çok miktarda	3
DAMARLANMA	
Yok	0
Az miktarda	1
Orta miktarda	2
Çok miktarda	3
POLİMORFONÜKLEER LÖKOSİTLER	
Yok	0
Az sayıda	1
Orta sayıda	2
Çok sayıda	3



Resim 2. Biotin streptavidin peroxidaz boyama tekniği ile PCNA immunoreaktif fibroblastların Gotetex grubundaki görünüşleri (-630x).

sı öncesi makroskopik değerlendirme yapıldı. Makroskopik değerlendirme sonrası, yaralar çevre dokudan da 1 cm içerecek biçimde çıkarıldı ve histopatolojik inceleme yapılması için % 10 tamponlu nötral formole alındı. Histopatolojik değerlendirmede, dokunun implanta komşu olduğu kısımda Hematoksi-len-Eozin (H-E), Trikrom (Gomori) ve Verhorff-Elastica boyaları uygulandı. H-E daha çok inflamasyon hücrelerini, diğer boyalar ise kollajeni değerlendirmek amacıyla kullanıldı. Tüm değerlendirmeler tek bir patolog tarafından ve randomize seçilen preparatlar üzerinde Tablo 1 ve Tablo 2'deki ölçütler kullanılarak yapıldı.

Fetuslardan elde edilen parafin kesitlerin bir bölümünde "anti-human mouse" primer antikor kullanılarak, intranükleer PCNA (clone: P10) ekspresyonu streptavidin biotin peroksidaz yöntemiyle araştırıldı. Ayrıca, bu değerlendirmede bir bazal değer elde edilebilmesi amacıyla ayrı bir kontrol grubu oluşturuldu ve hiçbir cerrahi girişim yapılmamış fetal cilt dokusundan alınan örneklerde de PCNA ekspresyonuna bakıldı. Her olgu için PCNA ekspresyonu, ışık mikroskopunda boyanma görülen hücrelerin sayılması ile belirlendi. PCNA indeksi ise 1000 hücrede nükleer pozitivite gösteren hücrelerin oranı olarak hesaplandı (Resim 2).

Düşüğü önlemek amacıyla ameliyat öncesi tek doz 0.1 mg/kg depo progesteron ve enfeksiyonu önlemek amacıyla ise Cefazolin Sodyum ameliyat sırasında ve sonrası iki gün boyunca 100 mg/kg/gün dozunda kas içi uygulandı.

Çalışmamızda gruplar arası ilişkilerin istatistiksel değerlendirilmesinde öncelikle Kolmogorof-Smirnov testi ile dağılım değerlendirildi ve dağılımın özelliğine göre, nonparametrik, Mann Whitney U testi kullanıldı. $P < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

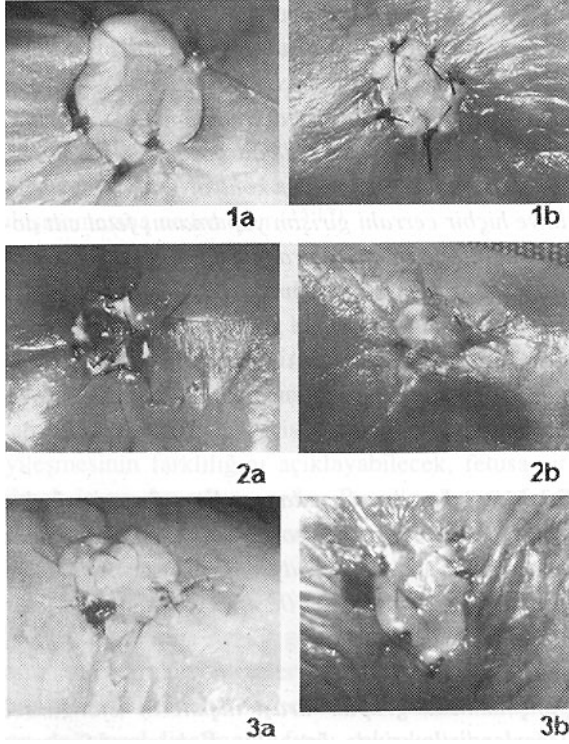
Bulgular

Makroskopik bulgular

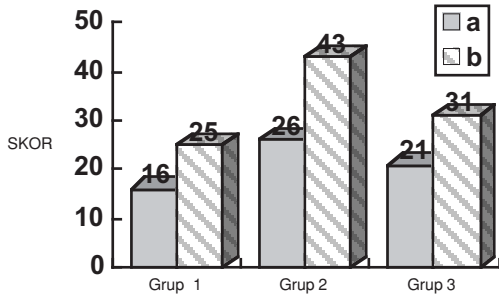
Makroskopik skorların ayrı ayrı 24. saat ile 72. saat karşılaştırılmasında yangısal yanıtının 72. saatteki tüm gruplarda anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi (Resim 3).

Makroskopik skorların, 24. saatteki karşılaştırmalarında en yüksek skorun 26 olarak inorganik materyal grubunda olduğu gözlemlendi. Bu artışın kontrol grubuyla (16) karşılaştırılmasında fark anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Organik materyal grubundaki skor yüksekliğinde ise kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Makroskopik skorların 72. saatteki karşılaştırılmasında ise, inorganik materyal grubundaki skorun (43) hem kontrol (25) hem de organik materyal (31) grubundan istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek olduğu gözlemlendi (1b ile 2b için $p < 0.01$, 2b ile 3b için $p < 0.05$). Organik materyal grubu ile kontrol grubu



Resim 3. Tüm gruplardaki fetal yaraların makroskopik görünümleri. Gözetex'in kullanıldığı 2. grupta belirgin yanğısal yanıt 2a-b de gözlenmektedir.



Grafik 1. Makroskopik derecelendirmenin gruplardaki dağılımı.

arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bu çalışmadaki fetal yara modellerinin makroskopik olarak değerlendirilmesinde yerel iltihabın zamana ve prostetik materyalin cinsine göre değıştiğı saptanmıştır. Bu yanıt 72. saatte ve Gözetex'in kullanıldığı inorganik materyal grubunda anlamlı olarak daha yüksektir (Grafik 1). Organik materyal grubunun kontrol grubuyla karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Mikroskopik bulgular

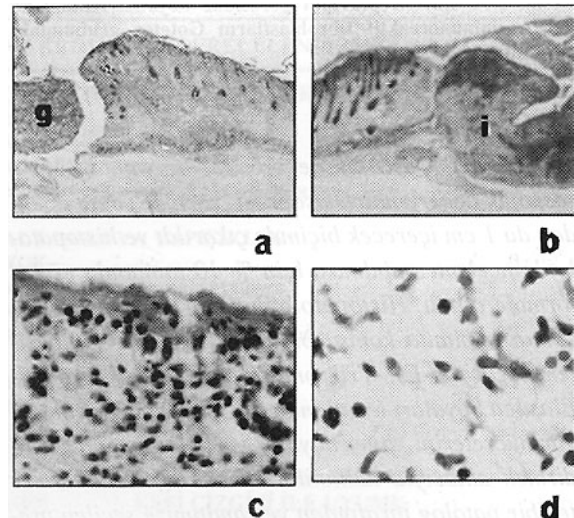
Her bir fetusa ait preparat, ışık mikroskopunda, histopatolojik olarak değerlendirilerek skaladaki değerlerin toplamından oluşmuş bir toplam değer elde edildi (Tablo 3).

İnorganik materyalin kullanıldığı grupta skorlar, diğer gruplarda elde edilenlere göre belirgin olarak yüksekti. İnorganik materyal grubunda, prostetik materyal birçok preparatta lökosit infiltrasyonları ve kollajen birikintileri ile çevrelenme eğilimi gösteriyordu (Resim 4).

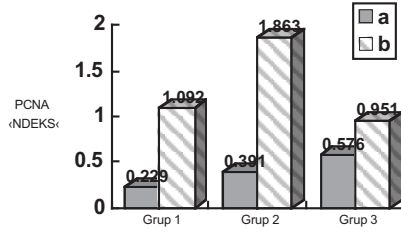
24. saatte değerlendirilen fetal yaralarda, lökosit sayılarındaki artış sadece inorganik materyal grubunda belirgin iken yeni damarlanma artışı her 3 grupta da vardı. Bu da inorganik materyal grubundaki lökosit artışının daha erken başladığını göstermektedir. Bu-

Tablo 3. Tüm gruplardaki 24 saatlik ve 72 saatlik histopatolojik birikimli toplamları.

Gruplar	Histopatolojik skor
1a	42
1b	44
2a	50
2b	67
3a	47
3b	43



Resim 4. Gözetex grubunda (a ve c) ve kontrol grubunda (b ve d) 72. saatteki farklı inflamasyon yanıtları.a,b-25x, c-200x, d-440x; H-E. (g:goretex, i: implant).



Grafik 2. PCNA indekslerinin gruplardaki dağılımı.

nunla beraber 24.saatte gruplar arasında fibroblastik aktivite ve kollajen miktarı açısından belirgin fark saptanmadı.

72. saatteki değerlendirmede ise mikroskopik skorların en yüksek inorganik materyal grubunda olduğu saptandı (67). Bu farkın, kontrol grubu (44) ve organik materyal (43) grubuyla karşılaştırılmasında, istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (2b ile 1b ve 3b arasında $p<0.01$). Organik materyal grubu ile kontrol grubu arasında ise anlamlı bir farka rastlanılmadı. Oysaki 24. saatteki skorların genel değerlendirilmesinde gruplar arasındaki fark anlamlı değildi.

Yeni damarlanma ile lökosit profili 72. saate gelindiğinde tüm gruplarda paralelleşti ve inorganik materyal grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). En yoğun kollajen birikimi ise en yüksek lökosit profili ve yeni damarlanma gösteren 72. saat inorganik materyal grubunda oldu.

Mikroskopik parametrelerin incelenmesi sonucunda genel olarak inorganik materyal grubundaki inflamasyon yanıtının özellikle 72. saatte belirginleşmek üzere yüksek olduğu saptandı. Bu yanıtın fibroblastların sayısal artışına da etkili olduğu gözlemlendi.

İmmunohistokimyasal bulgular ve fibroblast kinetiği

PCNA ekspresyonunu kontrol grubu oluşturulmak üzere alınan dokulardaki fibroblastlarda intranükleer PCNA pozitifliğine rastlanılmadı. Mikroskopik değerlendirmede en yüksek fibroblast sayısının gözlemlendiği 72. saat inorganik materyal grubundaki PCNA indeksi (1.863) de en yüksek bulunmuştur. İnorganik 72. saat grubu değeri 24.saat kontrol (0,229), organik materyal (0.576) ve inorganik materyal (0.391) grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (2b ile 1a arasında $p<0.01$, 2b ile 2a ve 3a arasında $p<0.05$).

Mikroskopik değerlendirmede en düşük fibroblast sayısının gözlemlendiği 24. saat kontrol grubunda ise PCNA indeksi en düşük olarak bulundu (Grafik 2) ve 24.saat kontrol grubu ile 72. saat kontrol (1.092), inorganik (1.863) ve organik materyal (0.951) grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (1a ile 1b ve 2b arasında $p<0.01$, 3a arasında $p<0.05$).

Tartışma

Fetal yara iyileşmesinin en temel özelliği bu yaralarda akut inflamasyonun çok az olmasıdır. Oysa erişkin tip yara iyileşmesindeki inflamasyon yanıtı, yaralanmış dokulardaki işlevsel ve yapısal bütünlüğün yeniden oluşturulabilmesi için gerekli bir aşamadır (21). Nötrofiller, ortamı bakterilerden ve yabancı cisimlerden temizlerken yara makrofajları ise fagositik özellikleri yanında, en etkin yara iyileşmesi hücresi olarak ortama bir grup aktif biyolojik maddeyi salgılayarak granülasyon dokusunun oluşmasını sağlarlar (7).

Literatürde bazı koşullar altında fetal yaraların da erişkinlere benzer akut inflamasyon oluşturabildikleri gösterilmiş böylece fetusun akut inflamasyon yanıtı verebilecek kapasitede olduğu, eskiden düşünüldüğü gibi bu yanıtın yoksun olmadığı anlaşılmıştır (9). Ancak fetusta bu inflamasyon yanıtının oluşabilmesi için bakteriler, kimyasal uyarıcılar ya da ısı yaralanmaları gibi bir uyarımlara gerek olduğu da gözlemlenmiştir (9,20).

1994 yılında Kumta ve ark, koyun fetuslarında kimyasal uyarıcılarla güçlü bir akut inflamasyon yanıtı oluşturmuştur (12). Dixon ve ark. da sıçan fetuslarında cilt yanıklarına karşı belirgin olarak artan akut inflamasyon ortaya koymuş ve belirgin yeniden epitel oluşumu gözlemlenmiştir (8).

Fetal cerrahi deneyimlerinin giderek artması ile fetusa yönelik bir takım girişimler de rutin uygulanmaya başlandı. Böylece fetusun cerrahi sırasında kullanılan bir takım materyallere vereceği inflamasyon yanıtı ve bu materyallerin fetusta erişkin tip yara iyileşmesine dönüş için bir uyarıcı etkisi yaratıp yaratmayacağı tartışılmaya başlanmıştır.

Tavşan fetuslarının açık eksizyonel yaralarının çok

az bir inflamasyon yanıtı ile ve çok az granülasyon dokusu oluşturarak belirgin lökosit infiltrasyonu olmaksızın iyileştiğini gözlenmiştir (17). Buna ek olarak ipek, prolen, ethibond, kromik katgüt ve vikril dikişlerin tavşan fetuslarında hafif ile orta arasında bir inflamasyon yanıtı oluşturdukları ve gruplar arasında fark olmadığı ortaya konmuştur (18).

Günümüzde politetrafloroetilen (Goretex), polipropilen, mersilen gibi inorganik materyaller yanında karbon fibrilleri, dura-mater gibi organik birtakım materyaller de cerrahi işlemlerde sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle Goretex oluşturduğu yabancı cisim reaksiyonunun ve yapışıklığın azlığı, fibroz doku ile iyi penetre olabilmesi gibi özellikleriyle inorganik bir protez materyali olarak öne çıkmaktadır (19). Fetal cerrahinin büyük bir hızla uygulanmaya başladığı günümüzde, bu tür materyallerin de bu teknik esnasında zaman zaman kullanılacağı açıktır. Bilindiği gibi Goretex diyafragma fitiklerinin fetal dönemdeki onarımlarında kullanılmaktadır (11).

Bu prostetik materyallerin erişkinlerde doku biyolojisine etkilerinin araştırılması amacıyla bir çok çalışma yapılmıştır. Ancak literatürde fetusta inorganik ve organik materyallerin yara iyileşmesine etkilerini inceleyen ve karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu amaçla farklı materyalleri kullanarak oluşturduğumuz yara modelinde fetal yaradaki inflamasyon yanıtını 24. ve 72. saatlerde değerlendirdik. Öncelikle saptanan, oluşturulan bu yara modelindeki protez materyallerin zamana ve materyalin cinsine bağlı olarak fetal yaralarda bir inflamasyon yanıtı oluşturduğudur. Bu yanıt 72. saatte ve Goretex'in kullanıldığı inorganik materyal grubunda anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştır.

1996 yılındain vitro çalışmaya elverişli insan fetal yara modeli de oluşturulmuş ve bu modelden yola çıkılarak yapılan çalışmalarda nedbesiz fetal yara iyileşmesinin temel düzenleyici hücrelerinin fetal fibroblastlar olduğu açıkça ortaya konmuştur (13). Esas olarak fetal fibroblastlar sayesinde ortaya çıkan bu ideale yakın yara iyileşmesi modeli, hem fetal fibroblastların erişkin fibroblastlarından farklı olmasından hem de fetal yara ortamının erişkinden farklı olmasından kaynaklanmaktadır.

Yaralanmanın erken döneminde hem fetuslarda hem de erişkin yarasında hyalüronik asit (HA) bulunduğu bilinmektedir. Ancak fetal ortamda HA-stimüle edici aktivite (HASA) adlı glikoprotein yapısındaki bir madde ortaya çıkarak uzun süren etkisi ile fetal yaranın HA'den zengin bir ortamda iyileşmesine neden olur (14). HA yönünden zengin ortam, hücre hareketliliğinin ve proliferasyonun erişkin yarasına göre belirgin olarak artmış olmasını açıklar. Bugün fetal yaranın nedbe oluşturan bir yara değil de rejenerasyonla iyileşen bir yara olmasında, bu maddenin uzun süre ortamda varlığının en etkin mekanizma olduğu düşünülmektedir (16). Fetal fibroblastların HA reseptörlerinin, erişkin fibroblastlarına oranla fazla olduğu da ortaya konmuştur (4). Fetal fibroblastların göreceli kollajen yapımlarının da erişkin fibroblastlarından daha fazla olduğu ve fetal fibroblastların daha çok tip III ve V kollajen yaptıkları ortaya konmuştur (6).

Bir uyarı ile belli koşullar altında fetal inflamasyon yanıtının erişkin tipteki gibi artması fetal fibroblastları da etkileyecektir. Erişkin tipe dönen yara iyileşmesinde fibroblastların organize kollajen yapımları da bozulacak ve nedbe oluşturan tipte bir iyileşme gözlenecektir. Bu koşullar altında inflamasyon olmuş fetal yara dokusundaki fibroblastların kinetiği de önem kazanmaktadır. Biz de bunu araştırabilmek amacıyla gruplardaki fetal fibroblastların proliferatif aktivitelerini saptamaya çalıştık.

PCNA, 36 kd ağırlığında, DNA sentezi için gerekli olan DNA polimeraz deltanın bir yardımcı proteini olup, hücre siklusunun geç G1 ve S fazlarında çekirdek içi en yüksek düzeyde ortaya çıkan ve immünohistokimyasal yöntemlerle de saptanabilen bir çekirdek proteindir (10). Ekspresyonunun gösterilmesi, çeşitli lezyonlarda proliferasyon belirleyicisi olarak kullanılmaktadır.

Mikroskopik ve makroskopik olarak en yüksek ve en düşük toplam ortalamalarına sahip gruplarda en yüksek ve düşük fibroblast sayıları saptanmıştır. Yine bu gruplardaki en düşük ve yüksek PCNA indeksi ortalamaları, fetal fibroblastlardaki PCNA tepkimesinin yüksekliğinin o dokudaki inflamasyon yanıtının da yüksekliğini dolayısıyla fetal iyileşme tipinden erişkin iyileşme tipine geçildiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, fetal yaralara inorganik bir protez ma-

teryal uygulanması fetal yarada akut inflamasyon yanıtına yol açmıştır. Bu yanıtın belirginleşmesi için zaman önemli bir etmen olmuştur. Organik materyalin fetal cilt yaralarında oluşturduğu inflamasyon yanıtı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olmamıştır. Fetal yaralardaki yeni damar oluşumu da dokudaki inflamasyon yanıtına paralel seyretmiştir. Akut inflamasyonun en yoğun olduğu grupta fetal fibroblastların kinetiğinde de artış olduğu göze çarpmıştır. Fetal dokudaki fibroblastların PCNA indekslerindeki artış fetal yara iyileşmesinden erişkin tipe geçişi işaret etmiştir.

Nedbeleşme ve fibrosis, tıbbın hemen hemen tüm dallarındaki birtakım önemli patolojilerin oluşumunda etkili faktörlerdir. Karın içi yapışıklıklar, anastomozlardaki daralmalar, safra yollarının ilerleyici nedbeleşen tıkanıklığı ile karakterize safra yolları atrezisi, korozif yanıklar sonrası oluşan özofagus darlıkları ve yaralanma sonrası oluşan üretra darlıkları, özellikle çocuk cerrahlarını yakından ilgilendiren nedbeleşme temelli hastalıklardan başlıcalarıdır. Fetal yara iyileşmesinin daha ayrıntılı olarak anlaşılabilmesi fetal cerrahi ameliyatlarda başarıyı artırırken nedbeleşme temelli hastalıkların fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılabilmesini sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Adzick NS, Harrison MR: Pathophysiology of surgical disease in fetus. *Seminars in Pediatric Surgery* 2:99, 1993
2. Adzick NS, Longaker MT: Scarless fetal healing. *Ann Surg* 215:3, 1992
3. Adzick NS, Lorenz PH: Cells, matrix, growth factors and the surgeon. *Ann Surg* 220:10, 1994
4. Alaish D, Yager D, Diegelman RF, Cohen KI: Biology of fetal wound healing: Hyaluronate receptor expression in fetal fibroblasts. *J Pediatr Surg* 29:1040, 1994
5. Bullard KM, Longaker MT, Lorenz HP: Fetal wound healing: current biology. *World J Surg* 27:54, 2003
6. Burd DAR, Longaker MT, Adzick NS, Harrison MR, Ehrlich HP: Fetal wound healing in a large animal model: The deposition of collagen is confirmed. *Br J Plast Surg* 43:571, 1990

7. Diegelmann RF: Cellular and biochemical aspects of normal and abnormal wound healing: an overview. *J Urol* 157:298, 1997
8. Dixon JB: Inflammation in the foetal and neonatal rat: The local reactions to skin burns. *J Bacteriol Pathol* 80:73, 1960
9. Frantz FW, Bettinger DA, Haynes JH, 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
10. Geary WA, Cooper PH: Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in common epidermal lesions. *J Cutan Pathol* 19:458-468, 1992
11. Harrison MR, Langer JC, Adzick NS, et al: Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero : V. Initial clinical experience. *J Pediatr Surg* 25:47, 1990
12. Kumta S, Ritz M, Hurley JV, et al: Acute inflammation in foetal and adult sheep: the response to subcutaneous injection of turpentine and carrageenan. *Br J Plast Surg* 47:360, 1994
13. Lin RY, Adzick NS. The role of the fetal fibroblast and transforming growth factor beta in a model of human fetal wound repair. *Seminars in Pediatric Surgery* 5:165, 1996
14. Longaker MT, Chui ES, Dollbaum C, et al: Studies in fetal wound healing: IV. Hyaluronic acid stimulating activity distinguishes fetal wound fluid from adult wound fluid. *Ann Surg* 210:667, 1987
15. Longaker MT, Peled ZM, Chang J, Krummel TM: Fetal wound healing: progress report and future directions. *Surgery* 130:785, 2001
16. Lovvorn HN, Cass DL, Sylvester KG, et al: Hyaluronan receptor expression increases in fetal excisional skin wounds and correlates with fibroplasia. *J Pediatr Surg* 33:1062, 1998
17. Samasundaram K, Prathap K: Intrauterine healing of skin wounds in rabbit foetus. *J Pathol* 100: 81, 1976
18. Santoro S, Pickard LR, Wilson S, et al: The biological response to standard suture materials in the skin of fetal rabbits. *J Surg Res* 33:258, 1982
19. Smith DS: The use of prosthetic materials in the repair of hernias. *Surg Clin North Am* 51:1387, 1971
20. Thomas BL, Krummel TM, Nelson JM, et al: Fetal wound healing can be switched to an adult type response by attraction of neutrophils to the site of injury. *Plast Surg Res Counc* 33:127, 1988
21. Whitby DJ, Ferguson MWJ: The extracellular matrix in fetal and adult wound healing. *Development* 112:651, 1991