

Endoskopik fetal cerrahinin güncelliği ve yara iyileşmesi üzerindeki etkileri

Gökhan TUNÇBİLEK (*), Figen ÖZGÜR (**), Güler GÜRSU (***)

ÖZET

Bazı malformasyonların intrauterin cerrahisi giderek yaygınlık kazanmaktadır. İntrauterin cerrahinin avantajları arasında, fetal immün sistemin tam gelişmemesi nedeniyle allograft materyal kullanımının daha sorunsuz olması ve fetal yara iyileşmesinin özellikleri dolayısıyla iyileşmenin skarsız olması bulunmaktadır. Günümüzde hayatı tehdit eden malformasyonların çok az bir kısmı fetal cerrahi ile tedavi edilebilmektedir. Fetal cerrahi tekniklerinin gelişmesi ile birlikte, fetusun mortalite ve morbiditesinin azaltılması ve anneye uygulanan işlemin minimal invaziv olması sağlanacaktır. Böylece hayatı tehlike oluşturmayan ancak şekil ve fonksiyon bozukluklarına yolaçan anomalilerin de intrauterin onarımı mümkün olacaktır. Bu düşünceden yola çıkılarak videoendoskopik teknikler fetal cerrahiye uygulanmış ve başarılı sonuçlar alınmaya başlanmıştır. Fetal cerrahi çalışmaları sırasında farkedilen bir konu da fetal cilt yaralarının skar dokusu geliştirmeden iyileşme özelliğidir. Öne sürülen tezler arasında fetal çevrenin ve fetal deri histolojisinin özelliklerinin farklı olması; fetusta enflamatuar cevabın olmaması vardır. Ayrıca ekstrasellüler matriks elemanlarının yerleşim ve ortaya çıkış zamanlarındaki değişiklikler ve büyüme faktörlerinin değişik bir profil göstermesinin de skarsız fetal yara iyileşmesinde etken olduğu ileri sürülmüştür. Ancak son çalışmalar skarsız yara iyileşmesinden fetal fibroblastların sorumlu olduğunu ortaya çıkarmıştır. Fetal yara iyileşmesi ile ilgili yapılacak araştırmalar yara iyileşmesinin mekanizmasını anlamak bakımından yeni ufuklar açacaktır.

Anahtar kelimeler: Videoendoskopik fetal cerrahi, skarsız yara iyileşmesi

SUMMARY

Actuality of endoscopic fetal surgery and its effects on wound healing

In utero repair of some life-threatening malformations is gaining popularity in surgery. In this way, permanent deformities can be avoided, allograft materials can be used because of the immaturity of the fetal immune response, and fetal wounds heal without scar formation due to the special features of fetal wound healing. Until now, only a few life-threatening malformations have been successfully corrected with fetal surgery. If the morbidity of fetal surgery decreases and minimally invasive techniques can be developed, non-life-threatening but disabling malformations can be corrected in utero.

For this reason, videoendoscopic techniques have been applied to fetal surgery and effective results are obtained. During fetal surgery fetal skin wounds are seen to heal without scar formation. In spite of the different properties of the fetal environment and the fetal skin; the lack of inflammatory response, different reorganization of extracellular matrix elements and low profile of growth factors are thought to be effective in scarless wound healing. More recent investigations have shown that fetal fibroblast is responsible of scarless fetal wound healing.

Key words: Videoendoscopic fetal surgery, scarless wound healing

GİRİŞ

Fetal malformasyonların intrauterin onarımı günümüzde gittikçe yaygınlık kazanmaktadır.

İntrauterin cerrahi ile, normal organ gelişiminin devamı sağlanmaktadır. Böylece konjenital malformasyonlar sonucu ileride oluşabilecek gelişimsel bozukluklar engellenmektedir.

(*) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Dr.

(**) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Doç. Dr.

(***) Hacettepe Üniv. Tıp Fak. Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Prof. Dr., AB Dalı Başkanı

Fetal cerrahinin sağlayabileceği faydaları kısaca özetlemek gerekirse;

1) defektin erken onarımı kalıcı hasarı engellemektedir,

2) fetal immün sistemin tam gelişmemiş olması sayesinde allo-graft materyellerin rejeksiyonu daha az olmaktadır,

3) yara iyileşmesi, fetal özellikleri nedeniyle hızlı ve skarsız gerçekleşmektedir.

Ultrasonografik kontrollerin yaygınlaşması ile birçok konjenital malformasyonun doğum öncesi teşhisi mümkün olabilmektedir. Deneysel olarak anestetik, tokolitik ve cerrahi teknikler geliştirilmiş ve bunun sonucu olarak histerotomi ve fetal cerrahi klinik kullanıma da girmiştir. Hernekadar, günümüzde sınırlı sayıda fetal defektin cerrahi onarımı mümkünse de, yapılacak çalışmalar bu alanda yeni ufuklar açabilecektir.

Bazı yenidoğan hastalıklarının seyri ve patofizyolojisi ile ilgili yeni bilgiler fetal cerrahi sayesinde elde edilmiştir, fetusa ulaşabilmek için engel oluşturan teknik problemler çözülmüştür. Son zamanlarda ise videoendoskopik tekniklerin geliştirilmesi ile histerotomi yapılmadan fetal girişimlerin yapılabilmesi, fetal cerrahi endikasyonlarını daha da genişletmiştir (1).

FETAL CERRAHİ İLE DÜZELTİLEBİLEN ANATOMİK MALFORMASYONLAR

Günümüzde fetusun yaşamını tehdit eden bazı malformasyonlar, fetal cerrahi ile başarılı şekilde düzeltilmektedir (1-3). Daha güvenli ve minimal invaziv tekniklerin geliştirilmesi ile de, yaşamı tehdit etmeyen defektlerin cerrahi tedavisi mümkün olacaktır (1,4-8). Fetusun normal gelişimini engelleyen ve fetal cerrahi ile düzeltilebilecek malformasyonları ve tedavilerini kısaca şöyle özetleyebiliriz.

A- HAYATI TEHDİT EDEN MALFORMASYONLAR

1. Üriner obstrüksiyon (üretral valvler): Tedavi edilmediği takdirde hidronefroz ve akciğer hipoplazisi ile böbrek ve akciğer yetersizliğine yolaçabilir. Perkütan kateter yerleştirilerek, videofetoskopik vezikostomi ve/veya açık vezikostomi ile tedavi edilebilir.

2. Kistik adenoid malformasyon: Akciğer hipoplazisi veya hidrops ile ölüme yolaçabilir. Açık pulmoner lobektomi ile tedavi edilebilir.

3. Diyafragmatik herni: Akciğer hipoplazisi ile akciğer yetersizliği yapar. Açık cerrahi ile defekt onarılabilir.

4. Sacrococcygeal teratom: Büyük tümörlerde vasküler steal fenomeni ile yüksek debili yetersizlik, hidrops ve ölüm gelişebilir. Tümör rezeksiyonu veya videofetoskopik vasküler oklüzyon ile tedavi edilebilir.

5. İkizler arası transfüzyon sendromu: Bazı ikiz gebeliklerde anormal plasental damarlanma nedeniyle anatomik olarak normal fetuslarda ölüm görülebilir. Açık fetektomi ile hastalıklı fetus alınabilir veya plasenta videofetoskopik yolla ayrılabilir.

6. Konjenital kalp hastalığı: Kalp bloğu, pulmoner ve aortik valv obstrüksiyonunun prenatal girişimlerle tedavi edilmesi için tam bir model oluşturulmamakla beraber çalışmalar devam etmektedir.

7. Trakeal atrezi ve stenoz: Fetal trakeostomi ile akciğer sıvısı boşaltılarak, hidrops önlenmektedir.

B- HAYATI TEHDİT ETMEYEN MALFORMASYONLAR

1. Myelomeningosel: Spinal kord hasarı yaparak kalıcı nörolojik defisit bırakabilir. Açık cerrahi ile onarım yapılabilir.

2. Yarı damak ve dudak: Fetal yara iyileşmesinin skar dokusu olmadan gerçekleşmesi sayesinde, doğum sonrası yapılan tedaviye oranla, daha kabul edilebilir, skarsız bir yara iyileşmesi sağlanabilir. Ayrıca midfasial büyüme gerilikleri ve sekonder burun-dudak deformiteleri engellenebilir. Aynı yolla kraniosinostoz gibi deformiteler düzeltilerek kraniofasiyal deformitelerin oluşumu da engellenebilir.

C- METABOLİK VEYA HÜCRESEL DÜZEYDEKİ BOZUKLUKLAR

1. Hemoglobinopati veya immün yetersizlikler gibi bazı kalıtsal hastalıklar doğum öncesi saptanabilmektedir. Doğum sonrası ise kemik iliği nakli ile tedavi edilebilmektedir. Ancak doğum sonrası yapılan tedavide donör bulunması, greft rejeksiyonu, greft versus host reaksiyonu gibi sorunlar ortaya çıkmaktadır. Fetal hematopoetik kök hücrelerinin, preimmün fetusa gebeliğin erken döneminde transplantasyonu ile bu problemler engellenebilecektir. Böylece metabolik ve hücrenel kaynaklı bazı kalıtsal hastalıkların tedavisi mümkün olacaktır (1).

2. Neonatal organ yetersizliği: Prenatal teşhis konulabilen hastalıklardan bazıları yenidoğanlarda organ yetersizliğine yolaçmaktadır. Organ yetersizlikleri teorik olarak transplantasyonla tedavi edilebilirse de, yenidoğanlarda organ transplantasyonu bir takım zorluklar içermektedir. Bunlar organ kısıtlılığı, teknik güçlükler, hayat boyu sürececek immün supresyon vs.'dir. Bu sorunlar için mümkün olabilecek bir çözüm allojenik veya xenojenik hematopoetik kök hücrelerinin fetusa transferidir. Böylece immüntolerans gelişmesi sağlanacaktır (1).

Yukarıda kısaca bahsettiğimiz gibi fetal cerrahinin kullanımı oldukça sınırlıdır. Eğer fetal cerrahinin morbiditesi düşünülürse, şekil ve fonksiyon bozukluğuna yolaçan yank damak ve dudak, sindaktili, amniotik bantlar, el ve ayak anomalileri gibi deformitelerin de intrauterin onarımı mümkün olacaktır. Videoskopik cerrahinin gelişmesi ile de uterusu daha az zarar verilecek, böylece uterusu insizyona ait erken doğum, kanama ve potansiyel rüptür tehlikeleri de engellenebilecektir. Fetal organ gelişimi sırasında yapılan girişimle ve skarsız yara iyileşmesinden faydalanılarak şekil ve fonksiyonlarda daha başarılı onarımlar yapılabilecektir.

Bir başka konu da fetal cilt yaralarının iyileşme özelliğidir. Deneysel ve klinik çalışmalar, fe-

tusun travmaya karşı yetişkinlerden daha farklı bir cevap verdiğini göstermiştir. Fetus derisinde yara iyileşmesi skar dokusu gelişmeden ve daha hızlı olmaktadır. Çeşitli hayvan modellerinde yapılan çalışmalar da, skarsız fetal yara iyileşmesini desteklemektedir. Fetal yaraların skarsız iyileştiğinin anlaşılması, yara iyileşmesinin çeşitli basamaklarının düzenlenmesi yolunda girişimler başlatılmıştır. Fetal yara iyileşmesini etkileyen faktörlerin kısaca gözden geçirilmesi bu konuda bize önemli ipuçları verecektir.

FETAL ÇEVRE

Fetus ve dolayısıyla fetal cilt yaraları devamlı olarak ılık ve steril olan amnion mayi içinde bulunmaktadır. Bu mayi, büyüme faktörleri ve hyaluronik asit, fibronektin gibi ekstraselüler matriks elemanlarından oldukça zengindir. Böylece dış çevreden gelecek olan etkilere karşı korunaklı bir ortam sağlanmaktadır (9).

İntrinsik çevresel faktörlerden fetal doku oksijenizasyonu da yetişkinlere oranla farklıdır. Fetus oksijen ihtiyacını maternal dolaşımdan transplental yolla karşılamaktadır ve PO₂ (arteriyel kanda 20 mmHg) çok düşüktür (9). Oksijenizasyon ve doku perfüzyonu postnatal yara iyileşmesinde ve enfeksiyonlara karşı dirençte oldukça önemlidir. PO₂ fetusta normalden çok düşük olmasına rağmen fetal yara iyileşmesinin hızlı ve skarsız olması henüz tam olarak açıklanamamıştır.

Fetustaki skarsız yara iyileşmesini sadece fetal çevrenin özelliklerine bağlamak eksik bir yaklaşım olur. Bu bakış açısından yola çıkılarak fetustaki transfer edilen yetişkin dokularındaki yara iyileşmesi incelenmiştir (10). Araştırma bitiminde yapılan incelemede yetişkinlerden alınan fetustaki yerleştirilen greftlerde yapılan insizyonların, normal yetişkin yara iyileşmesine benzer şekilde, skar dokusuyla iyileştikleri görülmüştür. Böylece fetal çevrenin skarsız yara iyileşmesinde tek başına etkili olmadığı gösterilmiştir. Yetişkin derisinin özellikle de epiderminin yapısı dolayısıyla amnion mayisindeki faktörlerin emilimini engellemesi ve çev-

renin etkisini azaltması mümkündür. Bu olasılığı araştırmak amacıyla deneylere devam edilerek gebeliğinin 120. günündeki bir fetustan alınan deri greftleri, 60 günlük fetusa transplante edilmiştir. Bu greftlerde de skar dokusu ile yara iyileşmesi izlenmiştir.

Bu bulguların açıklamasında iki değişik görüş ileri sürülmektedir. Birincisi, yetişkinlerden ve büyük yaşlı fetuslardan yapılan transferler sırasında matür doku makrofajlarının da transfer edildiği ve oluşan iltihabi cevap ile skar dokusunun geliştiğidir. İkinci olarak da, yara iyileşmesindeki farklılığın yetişkin ve fetal hücreler arasındaki intrinsik farklılıktan kaynaklandığıdır. Fetal hücreler daha az diferansiye bir konumda bulunmakta, daha hızlı ve düzenli bir depozisyon göstermektedirler. Böylece fetal derinin diferansiyasyon derecesinin yara iyileşmesinin skarla veya skarsız olmasında etkili bir parametre olduğu görülmüştür.

FETAL DERİ HİSTOLOJİSİ

Fetal derinin yapısının da skarsız iyileşmede rol oynadığı ileri sürülmektedir. Gestasyonun 4. ve 24. haftaları arasında insan fetal derisinde en dışta, multipl mikrovilliler içeren ve periderm olarak adlandırılan tabaka bulunmaktadır. Peridermin amnion mayisini absorbe eden bir diyaliz fonksiyonu olması mümkündür. Keratinizasyon 24. hafta sonucunda gelişmektedir (9).

Bu konudaki ilgi çekici bir farklılık da, bütün fetal dokuların fetal derideki yara iyileşmesi özelliklerini taşımamasıdır. İnsan fetuslarında diyafragmatik herni onarımına yönelik cerrahi sırasında yoğun intraabdominal yapışıklıklar görülmüştür. Bu çalışmalar sonucunda fetal mezotelial yaraların, cilt yaraları gibi skarsız bir iyileşme göstermedikleri anlaşılmıştır (9).

Bu bilgiye rağmen, ratlarda yapılan bir çalışmada, transekte edilmiş fetal çizgili kas dokusunun kollajen depozisyonu olmadan rejenerasyon ile iyileştiği saptanmıştır (11) Yine ratlarda yapılan bir çalışmada transekte edilmiş fetal periferik sinirlerin yetişkinlere oranla daha

hızlı rejenerere olduğu gösterilmiştir (12). Tavşan modelinde yapılan diğer bir çalışmada ise amnion mayinin fetal kemik kırığının iyileşmesine etkisi olmadığı bulunmuştur (13).

Sonuç olarak fetal derinin değişen histolojik yapısının yara iyileşmesinde ne tür bir etkisinin olduğu tam olarak anlaşılamamıştır.

FETUSTA ENFLAMATUAR CEVAP

Yetişkin yara iyileşmesinde akut enflamatuar cevabın rolü çok belirgindir. Dokuların yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün en kısa şekilde ve her türlü ortamda yeniden sağlanması için bu cevap gereklidir. Bilindiği gibi fetal çevre sterildir. Gestasyonun ortalarına dek fetus nötropeniktir ve immünolojik kimliği gelişmemiştir. Histolojik incelemelerde fetal yaralarda çok az sayıda PMNL bulunmuş ve kemotaktik aktivitede defekt saptanmıştır.

Fetal travmadaki minimal enflamatuar cevap skarsız fetal yara iyileşmesinin kilit noktası olabilir. Fetal yaralarda enflamatuar cevabın minimal olması az sayıda makrofaj, endojen immüno globulinlerin olmaması, yavaşlamış anjiyogenez ve düşük seviyede peptid büyüme faktörleri gibi parametrelerle de uyum göstermektedir. Fetal yaralarda enflamatuar hücrelerin olmaması veya az sayıda olmasına bağlı oluşan değişik bir sitokin profili, skarsız yara iyileşmesine yolaçan matriks içi moleküler farklılıklara yolaçabilir (14).

Tavşan fetuslarında enflamatuar cevabı stimüle edecek ajanlarla yapılan çalışmalarda, yaşlı küçük fetuslarda enflamasyonun az olduğu, buna rağmen hücrel enflamatuar cevabın fetusun yaşı büyüdükçe ve doğum sonrası artış gösterdiği saptanmıştır (9). Nötropeni ve fetal immün sistemin immatüresine rağmen, bakterilerin varlığında fetal yara iyileşmesi yetişkin benzeri olmaktadır. Fetus yarada bulunan bakterilere karşı doza bağımlı bir akut enflamatuar cevap vermektedir. Bu cevabın sonucu olarak da kollajen depolanmasında belirgin artış ve neovaskülarizasyon görülmektedir (15).

Bu bulgular ışığında, bir antijenik uyarı sonucu akut enflamatuvar cevap geliştirebilen fetusun, yara iyileşmesi sırasında neden böyle bir cevap geliştirmede sorulabilir. Bu sorunun iki cevabı olabilir. Birincisi, steril fetal çevrenin enflamatuvar cevap geliştirebilecek herhangi bir bakteriyel uyarıyı engellemesidir. İkinci olarak da doku hasarına karşı fetal cevapta, bazı polipeptid büyüme faktörlerinin ve iltihabi mediatörlerin yer almamasıdır. Nötrofil kemotaktik özelliği olan ajanlar verilen fetuslarda yetişkinlere benzer yara iyileşmesi meydana gelmiştir.

Sonuç olarak fetuslarda yetişkin benzeri, fibrotik yara iyileşmesini gerçekleştirebilecek mekanizmaların mevcut olduğunu ancak fizyolojik koşullar altında bunun gerçekleşmediğini söylemek mümkündür.

EKSTRASELLÜLER MATRİKS

Ekstrasellüler matriks, hücreleri çeviren ve normal dokunun geometrisini organize eden, protein ve polisakkaritlerin oluşturduğu kompleks ve çapraz bağlı bir yapıdır. Fetal yaralarda yetişkinlerde bulunan matriks moleküllerinin büyük bir kısmı mevcuttur. Ancak bu moleküllerin ortaya çıkış zamanlamasında ve yapısal yerleşim şekillerinde bazı değişiklikler vardır.

• Hyaluronik asit

Fetal yara iyileşmesi üzerine yapılan araştırmalar sonucu fetal yara matriksinin bir glukozaminoglikan (GAG) olan hyaluronik asitten (HA) zengin olduğu saptanmıştır. HA hızlı doku proliferasyonu, rejenerasyonu ve tamirini gerektiren durumlarda ekstrasellüler matrikste, yapısal ve fonksiyonel olarak anahtar rol oynayan bir moleküldür. Yara iyileşmesi sırasında HA motiliteyi artırarak ve sitodiferansiasyonu baskılayarak, hücre proliferasyonuna izin veren bir çevre yaratmaktadır. Fetal yaralarda fibroblastlar, HA içeren gevşek yapıli matriksde hızla hareket edebilmektedir.

Buna rağmen yetişkinlerde, fibroblastlar daha yoğun ve dirençli bir matrikste daha yavaş hareket etmekte ve fibroblast migrasyonu yara ke-

narlarında yoğunlaşmaktadır. Fibroblastların migrasyon ve oryantasyonundaki başlangıçta gelişen bu farklılıklar sonucu, kollajen fibriller fetusta gevşek, retiküler biçimde yerleşmekte iken yetişkinde daha sıkı ve düzensiz şekilde yerleşmektedirler⁽¹⁴⁾.

Yapılan çalışmalar sonucunda fetal yara dokusunda ve amnion mayiinde HA sentezini arttıran "HA-stimulating factor" adlı bir molekül saptanmıştır⁽¹⁶⁾. HA fetal ve yetişkin yara iyileşmesinde, erken dönemde ekstrasellüler matrikste yer almaktadır ancak HA'in uzun süreli depolanması sadece fetal yaralarda olmaktadır. Kuzu fetuslarında yapılan deneysel araştırmalarda "HA stimulating activity" (HASA) yetişkinlere oranla devamlı olarak yüksek bulunmuştur⁽¹⁷⁾. Bu fenomen fetal yaralarda ekstrasellüler matrikste uzun süreli olarak yüksek düzeylerde depolanan HA için açıklama olmaktadır. Fetal yaralarda HASA 1-14. günler arasında devamlı olarak yükseklik göstermektedir.

Buna rağmen yetişkinlerde 3. günden sonra hyaluronidaz aktivitesinde artış olmakta ve HA hızla azalmaktadır⁽¹⁸⁾. HA yerini sülfatlı glukozaminoglikanlar almakta ve kollajen skar oluşturacak şekilde yerleşmektedir. Ayrıca diğer bir çalışmada da fetal fibroblastların, yetişkin fibroblastlarına oranla daha fazla oranda HA reseptörü içerdikleri gösterilmiştir⁽¹⁹⁾.

• Kollajen

Fetustaki skarsız yara iyileşmesinin altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber kollajen depozisyonundaki değişikliklerin temel sebep olduğu düşünülmektedir. Fetal yaralarda kollajen depozisyonu, yetişkinlere göre daha hızlı ve normal olmakta, dermal ve mezenşimal yapıya benzerlik göstermektedir. Yetişkin kollajen sentezindeki gecikmenin çeşitli sebepleri vardır. Yetişkin fibroblastları normal, yaralanmamış dermiste oldukça seyrek ve dinlenme fazında bulunmaktadırlar. Bu hücrelerin yara bölgesine ulaşip kollajen sentezine başlamaları için humoral veya kimyasal bir stimulus, migrasyon ve proliferasyon için de

zaman gerekmektedir. Bu aşamalar 2-3 günlük bir süreyi kapsamaktadır. Ayrıca normal veya artmış düzeyde kollajen sentezi için fibroblastların belli bir sayıya ulaşmaları gerekmektedir. Ancak bu aşamalardan sonra yoğun miktarlarda kollajen sentezlenebilmektedir.

Aksine fetal fibroblastlar rölatif olarak aktiftirler ve kollajen sentezini hızlı olarak arttırmak için spesifik bir uyarıya ihtiyaç duymazlar. İkinci olarak fetal fibroblastlar yetişkinlere oranla hyaluronik asitten zengin, daha az yoğunlukta bir ekstrasellüler matrikste, daha kolay hareket ve çoğalma imkanını bulmaktadırlar. Yapılan bir araştırmada fetal serumda, fibroblastların migrasyonlarını aktive eden bir faktör olduğu ve bunun "HA stimulating factor" ile benzer veya aynı madde olduğu ileri sürülmüştür (17).

Fetal serumda inkübe edilen fibroblastların, postnatal serumla inkübe edilen fibroblastlara oranla migrasyon hızlarının % 50 daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Üçüncü olarak da fetal fibroblastlar, yetişkin fibroblastların aksine in vitro olarak kontakt inhibisyon göstermemekte ve yarada daha yoğun olarak bulunmaktadır. Bunun sebebi olarak da hücreler arasında yerleşmiş olan hyaluronik asidin, hücrelerin etrafını kaplayarak kontakt inhibisyon için gerekli olan membranlar arası iletimi bloke ettikleri ileri sürülmektedir. Ayrıca fetal fibroblastların invitro olarak devamlı proliferasyon ve kollajen sentezleyebilme özelliklerine sahip oldukları da saptanmıştır (20).

Son olarak yayınlanan çalışmalarda, insan fetuslarından alınan deri örnekleri farelerin cilt altına yerleştirilmiş ve yapılan insizyonların, insan fibroblastları tarafından üretilen kollajenle skarsız olarak iyileştiği görülmüştür. Bu deneyde fetal fibroblastın skarsız fetal yara iyileşmesindeki temel hücre olduğu gösterilmiştir (21).

Fetusun rölatif olarak hipoksemik olmasına rağmen kollajen sentezleyebilmesi de ilgi çeken bir konudur. Oksijen normal yara iyileşmesinde önemli bir rol üstlenmektedir. Hiperoksi

kollajen sentezini arttırırken hipoksi kollajen sentezini azaltmaktadır. Fetal yaraların hipoksemik olmasına rağmen kollajenin daha hızlı depozisyonu paradoksal bir durum yaratmaktadır. Ek olarak fetus tüm gelişimi boyunca hipoksemik olmasına rağmen herhangi bir problem olmadan kollajen sentezleyebilmektedir (9).

Fetal yara iyileşmesi sonucunda yetişkin benzeri kollajen tipleri görülmesine rağmen temel farklılık sonuçta görülen kollajen depozisyonudur. Fetal yaralarda kollajen normal şekilde organize olurken, yetişkinlerdeki yaralarda kollajen dezorganize ve yoğun mezzenşimal skar oluşturacak şekilde yerleşmektedir. Bu konunun en ilgi çekici noktası ise 3. trimester başından itibaren fetal yaraların, yetişkin benzeri, skar dokusu ile iyileşme göstermesidir (22). Bu sonuç fetal yara iyileşmesinin gestasyonel yaş ile oranlı olarak bir spektrum gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu durum fetal cerrahi girişimin zamanlanması açısından cerrahın gözönüne alması gereken bir bilgidir.

• Adhezyon molekülleri

Fibronektin, tenascin, trombospondin adhezyon molekülleri olarak ekstrasellüler matriks hücrelerin adhezyonu ve migrasyonu için bir yapı iskelesi görevi göstermektedirler. Fetal yaralarda tenascin ve fibronektinin yetişkinlere oranla daha hızlı biriktiği, laminin depozisyonunda ise herhangi bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Fetal yaralardaki hızlı reepitelizasyonun altında fibronektin ve lamininin, yara matriksinde çabuk birikmesinin rol oynadığı ileri sürülmektedir (23).

FETAL YARA KONTRAKSİYONU

Yetişkin eksizyonel cilt yaraları, yara kontraksiyonu ile sekonder olarak iyileşebilmektedir. Fetal yaralarda ise çeşitli hayvanlarda yapılan çalışmalar yara kontraksiyonu hakkında çelişkili sonuçlar vermiştir. Tavşan amniotik sıvısının yara kontraksiyonu inhibe ettiği, buna rağmen koyun amniotik sıvısının yara kontraksiyonunu arttırdığı gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan deneylerde ise fetal ve yetişkin fib-

roblast kontraksiyonunun, insan amniotik sıvısı tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir (24). İnsan amnion sıvısındaki inhibitör faktörün ayırıştırılma çalışmaları ise devam etmektedir.

FETAL YARA İYİLEŞMESİ ve BÜYÜME FAKTÖRLERİ

Yetişkin yara iyileşmesinde önemli rol oynayan büyüme faktörlerinin fetal yara iyileşmesinde de önemli düzenleyici fonksiyonları vardır.

TGF- β , iltihabi cevap ve matriks oluşumu gibi iyileşmenin tüm fazlarını etkiler. Yetişkinlerde makrofaj, TGF- β ve diğer sitokinleri salgılayan temel hücrelerdir. Otokrin ve parankin mekanizmalarla, TGF- β , fibroblastları aktive ederek kollajen ve diğer matriks komponentlerinin depozisyonunu artırır, kollajenazı inhibe eder, plazminojen inhibitörlerini bloke eder, anjiogenezi artırır, fibroblastlar, monositler ve makrofajlar için kemotaktik özellik gösterir. TGF- β fibroblastlar üzerinden fibrogenezi artırır. Fibroblastlarda, alfa düz kas aktin flamanlarının oluşumunu indükler ve myofibroblastların oluşumu ile skar formasyonu ve yara kontraksiyonuna yol açar. TGF- β , kendi oluşumunu indükleyerek, ilerleyici skar dokusu oluşumu ile seyreden kronik hastalıkların gelişimine yol açar. Birçok fibrotik hastalıkta TGF- β düzeyleri ile skar formasyonu arasında belirgin ilişki vardır. Siroz, interstisyel pulmoner fibrozis, glomerulonefrit ve sklerodermada TGF- β 'nin belirgin olarak yüksek düzeylerde olduğu saptanmıştır. Ayrıca eksojen olarak verilen TGF- β 'nin fetal ve yetişkin yaralarda skar oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir (14).

Hem fetal hem de yetişkin fibroblastlar normal oksijen düzeylerinde TGF- β üretme potansiyeline sahiptirler. Fetal fibroblastlar hipoksiye TGF- β düzeylerini azaltarak cevap verirlerken, düşük oksijen düzeylerinde yetişkin fibroblastlar TGF- β salınımını artırırlar. Bu bulgulardan yola çıkarak skarsız iyileşen fetal yaralarda TGF- β 'nin bulunmadığı ileri sürülmüştür. İnsanlarda yapılan çalışmalarda fetal dokularda, yetişkin dokulara oranla az miktarda TGF- β olduğu gösterilmiştir.

TGF- β 'nin ana kaynağı olan makrofajların fetal yara iyileşmesinde minimal rol alması da fetal yaralardaki düşük TGF- β düzeylerini açıklayabilmektedir. Yine yetişkin yaralarında, TGF- β aktive trombositlerden de salgılanmaktadır. Fetal trombositlerin TGF- β 'yi sentezlememe veya salgılayamama ihtimali de mümkündür. Fibrozis gelişiminde önemli bir sitokin olan TGF- β 'nin fetal yaralarda bulunmaması skarsız yara iyileşmesindeki önemli sebeplerden biridir.

Başka bir büyüme faktörü olan "epidermal growth factor" (EGF) yetişkinlerde epitelizasyonu stimüle eder. Tavşan fetuslarında EGF uygulanan yaraların, kontrol grubuna göre çok daha hızlı epitelize olduğu gösterilmiştir. Yine tavşan fetuslarında TGF- α kullanılarak yapılan çalışmalarda reepitelizasyon olmadan mezenşimal hücre infiltrasyonu olduğu görülmüştür.

Yetişkin cilt yaralarında anti-TGF- β antikorları ile yapılan çalışmalar skar dokusu oluşumunda belirgin azalma olduğunu göstermiştir. Daha az kollajen ve fibronektin depozisyonu, daha az makrofaj infiltrasyonu ve anjiogenezis olmasına rağmen, bu yaralarda normal gerim kuvveti ve normale yakın dermal yapı sağlanabilmiştir. TGF- β 'nin tek başına uygulanmasında ise tam tersi etkiler görülmüştür. "Platelet derived growth factor" (PDGF) antikorlarının da bir miktar anti skatrizan etkileri olmasına rağmen, "Epidermal growth factor" (EGF) antikorlarının dermal skar oluşumu üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ümit verici bu bilgilere rağmen sitokin antikorlarının klinik kullanımları antijenite problemleri nedeniyle oldukça kısıtlıdır.

TGF- β 'nin bir izometri olan TGF- β 3'ün, TGF- β 1 ve 2 düzeylerini düşürdüğü ve anti skatrizan etkisi olduğu gösterilmiştir. Kemiricilerde yapılan çalışmalarda mannoz-6-fosfat uygulanan yaralarda, TGF- β aktivasyonunu sağlayan reseptörlerinin blokajı ile skarsız iyileşme sağladığı gösterilmiştir. TGF- β 'yi inhibe edecek ilaçlar gelecekte fibrozisin kontrolünü sağlayabilecek tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır (14).

Yetişkin yara iyileşmesi, ters ve zorlayıcı koşullarda organizmanın bütünlüğünü en kısa sürede sağlamak amacıyla gelişmekte ve yoğun iltihabi hücre filtrasyonu ve yüksek sitokin profili sergilemektedir. Belkide yetişkinlerde potansiyel olarak oluşabilecek fetal rejenerasyon, yoğun iltihabi cevap ve sitokin profili ile skar dokusu oluşumuna dönüşmektedir. Bu fenomen sitokin zehirlenmesi olarak adlandırılabilir ve organizmanın kendi mediatörleri ile oluşan sistemik sepsis ve multipl organ yetmezliği gibi hastalıkların analoğu olabilir.

Fetal yara iyileşmesi üzerine yapılacak çalışmalar skar dokusunun oluşumu ve engellenmesi hakkında cerrahlara ışık tutacak bilgiler sağlayacak ve meydana gelen birçok rahatsızlığın temellerine ulaşmamızı kolaylaştıracaktır. Yine bu bilgilerden yola çıkılarak yaşamı tehdit eden malformasyonların erken tedavisi mümkün olacak, ileri yaşta yapılacak onarımlar sonrası oluşabilecek ve kişilerin yaşamını etkileyebilecek skar oluşumları engellenebilecektir. Konjenital malformasyonların intrauterin cerrahi yaklaşımla düzeltilmesi, doğum sonrası yapılacak cerrahi girişimlerin riskini azaltacak, çocuk ve ailenin çekmekte olduğu rahatsızlıkları en az düzeye indirecektir. Çocuğun kendine olan güvenini kaybetmesini engelleyecek ve oluşabilecek sosyal ve bireysel rahatsızlıkları engelleyecektir.

Endoskopik cerrahi sadece fetal malformasyonların tedavisinde değil, plastik ve rekonstrüktif cerrahide de kullanım alanı bulmuştur. Face lift, frontal lift, nazoplasti, zigoma kırıklarının onarımı, diastasis recti onarımı, protez yerleştirilmesi, latissimus dorsi kas deri flebinin kaldırılması, karpal tünel serbestleştirilmesi gibi konularda başarılı olarak kullanılmaktadır. Bu yolla mümkün olan en az skar ve travmayla cerrahi tedavi gerçekleştirilebilmektedir.

Konvansiyonel cerrahi tekniklerin yanı sıra komposit fetal allograft ve otograft doku transferleri, doku rejenerasyonu ve hatta hücresel düzeyde yapılacak gen mühendisliği de endoskopik fetal cerrahinin gelecekteki ilgi alanları olabilir.

Fetal cerrahi ve videofetoskopik cerrahi günümüzde dünyada sayılı ülkelerde gerçekleştirilmekte (Avustralya, Amerika Birleşik Devletleri, Kore, Fransa) ve belirttiğimiz gibi sınırlı durumlarda kullanılabilir. Şu anda Türkiye'de herhangi bir merkezde kullanıma girmemiştir. Endoskopik intrauterin fetal cerrahiye giriş amacıyla atılacak adımlar gerek daha önce belirttiğimiz malformasyonların tedavisinde bize yardımcı olacak, gerekse de elde edeceğimiz teknolojik bilgi birikimi oldukça bakir bir sahada bize yeni ufuklar açacaktır. Bilinmeyenlerin fazla olduğu bu alanda atılacak adımlar bizi bu konuda söz sahibi olan ülkelerin arasına sokacaktır.

Endoskopik fetal cerrahinin hızla ilerleyen tıp biliminin parlak bir gelecek vaad eden önemli bir dalı olduğunu görmekte ve bu konuda yapılacak çalışmalara zaman kaybetmeden başlanması gerektiğine inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Harrison RM. Fetal surgery. *The West J Med* 1993; 159:341.
2. Harrison RM, Adzick NS. The fetus as a patient: Surgical considerations. *Ann Surg* 1991; 213:279.
3. Estes JM, MacGillivray TE, Hedrick MH, Adzick NS, Harrison MR. Fetoscopic surgery for the treatment of congenital anomalies. *J Ped Surg* 1992; 27:950.
4. Estes JM, Whitby MD, Lorenz HP, et al. Endoscopic creation and repair of fetal cleft. *Lip Plast Reconstr Surg* 1992; 90:743.
5. Dado DV, Kernahan DA, Gianopoulos JG. Intrauterin repair of cleft lip: What's involved. *Plast Reconstr Surg* 1990; 85:461.
6. Hallock GG. In utero cleft lip in A/J mice. *Plast Reconstr Surg* 1985; 75:785.
7. Hallock GG, Rice DC, McClure HM. In utero lip in the rhesus monkey: An update. *Plast Reconstr Surg* 1987; 80:855.
8. Sullivan WG. In utero cleft lip repair in the mouse without an incision. *Plast Reconstr Surg* 1989; 84:723.
9. Longaker MT, Adzick NS. The biology of wound healing: A review. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87:788.
10. Longaker MT, Whitby DJ, Ferguson MFJ, et al. Adult skin wounds in the fetal environment heal with scar formation. *Ann of Surg* 1994; 219:65-72.
11. Rowsell AR. The intra-uterine healing of foetal muscle wounds: experimental study in the rat. *Br J Plast Surg* 1984; 37:635.
12. Rowsell AR. The post-injury changes that occur in transected foetal nerves; an experimental study in the rat. *Br J Plast Surg* 1989; 42:296.

13. Kayıkçıoğlu A. Amniyon sıvısının fetal kemik kırığı iyileşmesinde etkisi (Tavşan fetusunda deneysel çalışma). Uzmanlık tezi. Ankara, 1995.
14. Adzick NS, Lorenz HP. Cells, Matrix, growth factors, and the surgeon. The biology of scarless fetal wound repair. *Ann Surg* 1994; 220:10-8.
15. 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* 1993; 28:428-34.
16. Longaker MT, Harrison MR, Crombleholme TM, et al. Studies in fetal wound healing: I. a factor in fetal serum that stimulates deposition of hyaluronic acid. *J Pediatr Surg* 1989; 24:789-92.
17. Longaker MT, Chiu ES, Harrison MR, et al. Studies in fetal wound healing: IV. hyaluronic acid-stimulating activity distinguishes fetal wound fluid from adult wound fluid. *Ann Surg* 1989; 210:667-72.
18. Longaker MT, Chiu ES, Adzick NS, et al. Studies in fetal wound healing: V. a prolonged presence of hyaluronic acid characterizes fetal wound fluid. *Ann Surg* 1991; 213:292-6.
19. Alaish SM, Yager D, Diegelmann RF, et al. Biology of fetal wound healing: hyaluronate receptor expression in fetal fibroblast. *J Pediatr Surg* 1994; 29:1040-3.
20. Frantz FW, Diegelmann RF, Mast BA, et al. Biology of fetal wound healing: Collagen biosynthesis during dermal repair. *J Pediatr Surg* 1992; 27:945-9.
21. Lorenz HP, Lin RY, Longaker MT, Whitby DJ, Adzick NS. The fetal fibroblast: The effector cell of scarless fetal skin repair. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96:1251.
22. Longaker MT, Whitby DJ, Adzick NS, et al. Studies in fetal wound healing: VI. second and early third trimester fetal wounds demonstrate rapid collagen deposition without scar formation. *J Pediatr Surg* 1990; 25:63-9.
23. Longaker MT, Whitby DJ, Ferguson MJW, et al. Studies in fetal wound healing: III. early deposition of fibronectin distinguishes fetal from adult wound healing. *J Pediatr Surg* 1989; 24:799-805.
24. Wider TM, Yager JS, Rittenberg T, et al. The inhibition of fibroblast-populated collagen lattice contraction by human amniotic fluid: A choronologic examination. *Plast Reconstr Surg* 1993; 91:1287-93.

Alındığı tarih: 20 Mayıs 1995

Yazışma adresi: Dr. Gökhan Tunçbilek, Bilkent Çamlık Sitesi, D.6 Blok No:22 06530 Bilkent-Ankara
