

Fötal Yara İyileşmesi

Fetal Wound Healing

Hakan Gence

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Cerrahi Anabilim Dalı

Yara iyileşmesinin temel süreçlerinden biri olan skar oluşumu, fonksiyonel, kozmetik ve gelişimsel açıdan, özellikle çocuklarda olumsuz etkileri olan önemli bir tıbbi problemdir. Hayvan modellerinde, fötal deride yara iyileşmesinin makroskopik olarak minimal veya tamamen skarsız meydana geldiğinin tespit edilmesi, cerrahları fötal yara iyileşmesinin biyolojisine ve erişkinlerdeki yara iyileşmesinin manipülasyonuna yönlendirmiştir. Erişkinde eksizyonel yara iyileşmesi, akut inflamasyon, fibroblast proliferasyonu, anjiogenezis, kollajen ve matriks sentezi, kontraksiyon ve fibrozisten oluşmaktadır. Sonuçta olgun skar dokusu içeren kapanmış bir yara elde edilir. Fötusta ise eksizyonel yara iyileşmesi, inflamasyon, granülasyon dokusu, yara kontraksiyonu ve kollajen depolanması olmadan gerçekleşmektedir. Erişkin ve fötal doku yara iyileşmesi arasındaki bu farklılıklar, fötusun yara iyileşmesinde gösterdiği özelliklerin erişkinde uyarlanması açısından önemlidir. Fötal yara iyileşmesi biyolojisinin daha açık ve net bir şekilde ortaya konması, ileride yetişkinlerde cerrahi müdahale veya travmaya bağlı skar formasyonunu önlemekte büyük bir imkan yaratacaktır.

Anahtar Kelimeler: **Fötal yara iyileşmesi, skarsız iyileşme, fötal cerrahi**

Fetal Wound Healing Scarring which is one of the fundamental processes of wound healing is a major medical problem having adverse functional, cosmetic and development effects especially in children. The discovery that fetal skin wounds in animal models heal with minimal or no scarring (macroscopically) has directed surgeons to the biology of fetal healing and the manipulation of adult wound healing. Excisional wound healing in adults occur with acute inflammation, fibroblast proliferation, angiogenesis, collagen and matrix synthesis, contraction and fibrosis, while fetal excisional wound healing is without inflammation, granulation tissue, wound contraction and collagen deposition. Future developments leading to a better understanding of fetal wound healing biology seem to create new possibilities at prevention of scar formation due to surgical interventions or traumas in adults.

Key Words: **Fetal wound healing, scarless healing, fetal surgery**

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

Deride skar oluşumu, yara iyileşmesi sürecinde, normal deri mimarisindeki makroskopik, fonksiyonel ve yapısal karışıklık olarak tarif edilebilir. Bu olay, dokunun yapısında, renginde, kanlanmasında, inner-

vasyonunda ve mekanik özelliklerinde değişikliklerle sonuçlanabilir. Histolojik olarak çevredeki etkilenmemiş dokularla karşılaştırıldığında anormal bir kollajen organizasyonu ile karakterizedir.(1) Hayvan modellerinde, fötal deride yara iyileşmesinin makroskopik olarak minimal veya tamamen skarsız meydana geldiğinin tespit edilmesi, cerrahları fötal yara iyileşmesinin biyolojisine ve erişkinlerdeki yara iyileşmesinin manipülasyonuna yönlendirmiştir.

Erişkinde eksizyonel yara iyileşmesi,

Başvuru tarihi: 15.09.2007 • Kabul tarihi: 15.09.2007

İletişim

Hakan Gence
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Cerrahi Anabilim Dalı,
Cebeçi, Ankara
Tel : (312) 595 61 75
E-posta adresi : hakangence@yahoo.com

akut inflamasyon, fibroblast proliferasyonu, anjiyogenezis, kollajen ve matriks sentezi, kontraksiyon ve fibrozisten oluşmaktadır. Sonuçta olgun skar dokusu içeren kapanmış bir yara elde edilir. Fötusta ise eksizyonel yara iyileşmesi, inflamasyon, granülasyon dokusu, yara kontraksiyonu ve kollajen depolanması olmadan gerçekleşmektedir(2). Erişkin ve fetal doku yara iyileşmesi arasındaki bu farklılıklar, fötusun yara iyileşmesinde gösterdiği özelliklerin erişkine uyarlanması açısından önemlidir.

Prenatal tanıdaki ilerlemeler, plastik cerrahları seçilmiş konjenital anomalilerde fetal cerrahiye sevk etmiştir. İn utero olarak yarı dudak-damak gibi kraniyofasiyal malformasyonların, dermal ve iskelet yapıdaki skarsız iyileşme ile onarılabildiğinin keşfi, rekonstrüktif plastik cerrahide bir devrim yaratmıştır. Fetal cerrahi, konjenital diyafram hernisi, sakrokoksigeal teratom ve obstrüktif üropatiler gibi hayati tehlike içeren birçok hastalıkta 10 yılı aşkın süredir başarıyla uygulanmaktadır (3).

Normal Yetişkin Yara İyileşmesi

Yaralanmış dokunun bütünlüğünün yeniden oluşturulması hücre ve ekstraselüler matriks komponentlerinin kompleks etkileşimi ile tarif edilebilir. Tanımlayıcı amaçlarla, yara iyileşmesinin biyolojik süreci 4 faza ayrılabilir;

- 1- Hemostaz
- 2- İnflamasyon
- 3- Proliferasyon
- 4- "Remodeling"(4)

Hemostaz

Yara iyileşmesi, doku bütünlüğü travmatik olarak bozulduğu anda başlar. Aynı süreçler, yaralanmanın tipinden bağımsız olarak harekete geçer. Travma sonucu derinin epidermal, dermal ve damarsal elemanlarının veya diğer derin dokularının, dokuda bir boşluk kalacak şekilde bütünlüğü bozulur. Bu duruma ilk fizyolojik yanıt hemostazdır. Bütünlüğü bozulan kan damarları ve dermisten açığa çıkan kollajen, trombosit agregasyonu ve degranülasyonu için ortam oluşturur. Pıhtılaşma mekanizmaları aktive olur ve fibrin polimerasyonu meydana gelmesiyle, ortama gelen trombositlerle birlikte geçici bir örtü oluşur. Hemostaz sağlanmasında gerçekleşenler, reaktif vazospazm sonrası pıhtı ve trombus oluşumdur. Oluşan pıhtı ve trombus ayrıca, daha fazla bakteriyel kontaminasyon ve sıvı kaybı meydana gelmesini engelleyen fiziksel bir bariyer olarak görev yapar.

Bu ilk hemostatik faz, kendinden sonra başlayacak olan inflamatuvar faza da etkilidir.

İnflamasyon

Vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonu ve pıhtılaşma mekanizmalarının aktivasyonu ile hemostaz sağlanırken, yara bölgesine birçok madde salınır ve bu salınım sonucu sekonder vazodilatasyon, kapiller permeabilite artışı, lökositlerin bölgeye çekilmesi ve aktivasyonu meydana gelir. Kompleman 5a(C5a), N-Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanine(FMLP) peptidi içeren bakteriyel proteinler ve Lökotrien B₄(LTB₄) nötrofiller için kemotaktiktir ve nötrofillerin endotelial hücrelere yapışmasını arttırıcı etkiye sahiptir.

Nötrofiller, yara bölgesine ilk gelen ve akut inflamasyonu başlatan lökositlerdir. Bu hücreler, bakterisidal ve fagositik özellikleri sayesinde, lokal bakteriyel kontaminasyonu ve enfeksiyon oluşumunu engelleyen immünolojik bir role sahiptirler. Ayrıca nötrofiller, elastaz, kollajenaz vb. proteazları salarak, hasarlı ve denatüre olmuş ekstraselüler matriks elemanlarını ortadan kaldırır ve ölü dokuların debridmanını sağlar (5). Nötrofillerin, kollajen dizilimi üzerine çok ufak bir etkisi vardır. Hayvan modellerinde yapılan birçok çalışmada, nötrofenik ve normal hayvanlardaki iyileşmiş yaralarda, hidrokspirolin ve kırılma kuvvetleri yönünden belirgin bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir (6,7). Bunun yanı sıra, nötrofenik hastalarda yara yeri enfeksiyonu insidansında belirgin anlamlı bir artış gözlenmiştir. Nötrofil infiltrasyonu, yara oluşumunun 24. saatinde pik yapar ve monositlerin yara yerine göçüyle yavaş yavaş azalmaya başlarlar.

Monositler de, nötrofillere benzer şekilde bakterilerin salgıladığı maddeler ve C5a etkisi ile yara yerine gelir. Trombosit ve nötrofillerden salınan TGF-Beta, monositler için en potent kemotaktik ajanlardan biridir. Damarsal dolaşımdaki monositler, yara yerine geldiği zaman aktive olarak makrofajlara dönüşürler, bakterilerin yok edilmesini ve yara yerinin debridmanını sağlarlar.

Makrofajların önemi, yara iyileşmesinde hücre ve biyokimyasal olayları etkileyen birçok sitokin ve büyüme faktörü salgılamasından gelir. Örneğin, TGF-Beta'nın makrofajlardan başka kaynakları da vardır ancak makrofajlar yara bölgesinde günlerce kaldığı için en önemli kaynağı oluşturmaktadır.

Akut inflamasyon sırasında damarsal geçirgenlik artışı sonucunda plazma komponentlerinin transudasyonu meydana gelir. Böylece komplemanlar, antikorlar ve diğer plazma komponentleri yara bölgesine geçer.

Normal yara iyileşmesinde görevli diğer inflamatuvar hücreler, lenfositler, plazma hücreleri ve mast hücreleridir.

Proliferasyon

Yara bölgesindeki sitokinler ve büyüme faktörleri, birçok hücreyi etkileyerek, bunları proliferasyon, migrasyon ve hücre komponentlerinin sentezine yönlendirir. Fibroblastlar ve endotelial hücreler, yara bölgesindeki geçici matrikse ulaşınca, proliferasyon başlar ve hücre sayısında artış meydana gelir. Proliferatif veya onarım fazı birkaç haftada sonlanır.

Yaradaki makrofaj sayısı azalmaya başladığında, fibroblastlar, endotelial hücreler ve keratinositler artışa geçer ve büyüme faktörü sentezleyip, salgılayama başlarlar. Fibroblastlar: IGF-1, bFGF, TGF-Beta, PDGF ve keratinositte GF(KGF) salgılar. Endotelial hücreler: Vasculer endotelial GF(VEGF), bFGF ve PDGF oluşturur. Keratinositler: TGF-Beta, TGF-Alfa ve keratinocyte-derived autocrine factor(KDAF) sentezler. Bu büyüme faktörleri, ekstraselüler matriks sentezini ve angiogenezi stimüle eder (8).

Onarım fazı sırasında, erken geçici matriks, primer olarak kollajenden oluşan daha kalıcı bir matriksle yer değiştirir. Aynı şekilde bu yeni matrikste de, glikozaminoglikanlar ve kondrotin sülfat, dermatan sülfat ve benzeri proteoglikanlar da bulunur. Neovaskü-

lerizasyon, iyileşmekte olan yara oksijen ve besin maddelerinin taşınması yönünden hayati öneme sahiptir. Anjiogenezi, endotelial hücre migrasyonu, proliferasyonu ve mevcut kapillerlerin tomurculanmasından meydana gelir.

Fibroblastlar, onarılmış dokunun primer yapısal komponenti olan kollajen sentezinden sorumludur. Bir yandan kollajen sentezi olurken, diğer yandan da erken geçici matriksteki fibrin, fibronektin ve proteoglikanlar, serin proteazlar tarafından yıkılır (8) (ör: Nötrofil elastaz). Fibroblastların yara bölgesine ulaşmasıyla, yaralanma sonrası 2.-3. günde kollajen sentezi ve birikimi başlar ve 14. güne kadar devam eder. Kollajen akışında birçok büyüme faktörü görevli olmasına rağmen, bunlardan en etkili TGF-Beta'dır. TGF-Beta, fibroblastlardan Tip1 kollajen yapımını aktive etmekle birlikte, kollajenaz gen transkripsiyonunu inhibe ederek, kollajenin yıkımını da engeller. Yara bölgesinde toplanan kollajen miktarı, normal yaralanmamış deriye göre çok daha fazladır. Yara bölgesinde üretilen kollajen miktarının hızla azalmasına rağmen, hayvan modellerinde yapılan çalışmalar yaralanma sonrası 10. haftada bile normal deriye göre daha fazla kollajen içerdiğini göstermiştir (9).

İyileşmekte olan dokularda, ilk başta Tip3 kollajen sentezlenir. Fakat yerini hızlıca normal deride hakim olan Tip1 kollajene bırakır. Kollajen, bağ dokusunun temel yapısal proteini olmakla birlikte, iyileşmiş yarada yırtılma direncini sağlayan en önemli faktördür. Hayvan modellerinde hidrokspirolin içeriğiyle ölçülen kollajen düzeyi arttıkça, yırtılma direnci de artmaktadır (10).

"Remodeling"

Yara iyileşmesinde en son ve en uzun faz remodeling'dir. Öncelikli süreç, kollajenin dinamik remodeling'i ve matür bir skar formasyonudur. Kollajenolitik aktivite ile kollajen sentezi arasında bir denge kurulur.

Remodeling sırasında kollajen sentezinde bir azalma olmasına rağmen, yaranın yırtılma kuvvetinde bir artış söz konusudur. Bu kazanç, yeni oluşan kollajenin yapısal modifikasyonunun sonucudur. Histolojik olarak, erken organize olmamış kollajen fibrilleri, kalınlaşır ve yoğun liflerden oluşan fasiküllere dönüşür (11). Kollajen fibrillerinde 'cross-link'ler oluşumu, bu morfolojik değişikliklerden ve yırtılma kuvveti artışından büyük oranda sorumludur. Bu 'cross-link'ler, kollajen molekülleri arasında oluşan güçlü kovalen bağlardır.

Remodeling fazı, kollajenin fibroblastlar tarafından ilk sentezinden sonra, skar matürasyonu sırasında aylar, hatta yıllar boyunca süren dinamik bir süreçtir. Bu süreç kursesiz değildir ve iyileşen derinin yırtılma kuvveti hiçbir zaman normal derinin yırtılma kuvvetine ulaşamaz. Yırtılma kuvvetindeki artış, ilk 3 ay boyunca plato çizer ve yaralanma sonrası 1. yılda normal deri yırtılma kuvvetinin ancak %80'ine ulaşır.

Epitelizasyon

Epitel örtüsünün korunması, termoregülasyon, sıvı dengesinin korunması, protein kaybının önlenmesi, bakteriyel enfeksiyon gelişiminin engellenmesi yönünden hayati öneme sahiptir. Yaralanma sonrasında derinin bariyer fonksiyonunun yeniden oluşturulması için

epitelin yenilenmesi gerekir. İnsizyonel yaralar genelde 24-48 saat içinde re-epitelize olurlar. Epitelizasyon, kısmi kalınlıktaki yaralanmalarda, örneğin abrazyon ve yüzeysel yanıklarda çok daha büyük öneme sahiptir. Bu tür yaralanmalarda, epitelyal hücreler yara kenarlarından ve deri eklerinden (saç folikülü, sebase bezler, kıl folikülleri ve ter bezleri) kaynaklanırlar. Bu deri ekleri dermisin altına ve subkutan dokuya dek uzandıklarından, kısmi kalınlıktaki yaralanmalardan sonra sağlam kalırlar.

İlk tanımlanan sitokin olan EGF, epitel hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonunu stimüle eder. TGF- α da epitel hücresi proliferasyonu ve migrasyonu için güçlü bir stimülatördür.

Açık Yara Kontraksiyonu

Kontraksiyon, yara kenarının sentripedal olarak santrale doğru hareketini gösterir. Yara kontraksiyonu da kollajen sentezi gibi yaralanmadan 4-5 gün sonra başlar. Maksimal kontraksiyon 12-15 gün sürerken, yara açık kalırsa daha uzun süre de devam edebilir.

Yara kontraksiyonunun mekanizması hakkında değişik görüşler vardır. 1972 yılında Gabbiani tarafından tanımlanan myofibroblastların kontraksiyon sırasında bolca bulunması, bunların rolünün olabileceğini düşündürmüştür. Sitoplazmalarında aktinden zengin myofibrilleri vardır, muhtemelen normal fibroblastlardan kaynaklanırlar (12). Yapılan çalışmalarda, meme implant kapsülünde, karaciğer sirozunda karaciğer biopsilerinde ve Dupuytren kontraktüründe histolojik olarak yüksek düzeyde myofibroblastlara rastlanmıştır.

Fötal İyileşmenin Biyolojisi

İnsan fötusunun skarsız iyileştiğine dair ilk gözlem, 1979 yılında, gebeliğin ortasında fötusun mezenkimal proliferasyonla ve yetişkinlerdeki normal skar dokusu oluşmadan iyileştiğini ileri süren Rowlatt tarafından yapılmıştır (13). İnsanlarda fötal cerrahi ilk olarak 1981 yılında uygulanmıştır. Son 15 yılda, öncelikle San Francisco'daki California Üniversitesi'ndeki Fötal Tedavi Programı'nda, Michael R. Harrison yönetiminde yürütülen ve seçilmiş hayati risk taşıyan koşullar nedeniyle uygulanan fötal cerrahi, bu bulguyu doğrulamıştır. Daha sonraki araştırmalarda, civciv, fare, sıçan, tavşan, koyun ve maymun dahil çeşitli hayvan modellerinden yararlanılmıştır (14). Son yıllarda yapılan bu deneysel çalışmaların sonuçları da, bu klinik gözlemleri doğrulamaktadır.

Kullanılan cerrahi teknik, gebelik süreleri ile cerrahi uygulama zamanındaki farklar ve diğer türe spesifik özellikler nedeniyle herhangi bir hayvan modeli ile insandaki yara iyileşmesini karşılaştırmak güçleşmektedir. Buna rağmen, bütün modellerde fötal ve yetişkin yara iyileşmesindeki farkların ortaya çıkarılması ve skarsız iyileşmenin, fötal ortamdan mı, fötal dokudan mı, yoksa her ikisinin kombinasyonundan mı kaynaklandığının tespiti hedeflenmiştir. İnsan fötusundaki cerrahi uygulamalarda fötal iyileşmenin biyolojisi yavaş yavaş ortaya çıkmakta olup, bunun fötal cerrahi ve yara iyileşmesiyle ilgili olarak ileride yapılacak müdahalelerin gelişimi üzerinde derin bir etkisi olacaktır.

Fötal Ortam

Yara iyileşmesini etkileyip, etkilemediği kesin olarak belirlenmemiş

olmasına rağmen, fötus ve yetişkin yara ortamında aşağıdaki farklılıklar mevcuttur:

- 1- Fötal yara amniyotik sıvı içindedir. Bu ılık ve nemli bir ortam sağlar, ki bu ortamda, hyaluronik asit ve fibronektin dahil zengin bir ekstraselüler matriks komponentleri kaynağı, aynı zamanda da fötal gelişme için çok önemli olan büyüme faktörleri bulunmaktadır (15).
- 2- Fötal doku yetişkin dokuya nazaran hipoksemiktir. Adzick ve Lorenz(16), minyatür bir oksimetre probu kullanarak, doku oksijen basıncının gebelik ortasında kuzu fötusunda 16mmHg iken, yetişkinde 45 ila 60 mmHg olduğunu göstermiştir. İnsan fötusunda arteriyel oksijen basıncı 20mmHg'dır. Oksijene afinitesi daha fazla olan fötal hemoglobin bunu kompanze edebilir.
- 3- Fötal serum farklı bir büyüme faktörü kompozisyonuna sahiptir. 'Insulin-like growth factor-2' ve 'Hyaluronic acid-stimulating factor' seviyeleri daha yüksektir. Ki bunların birbirine olan dengesi fötal yara iyileşmesine özgü özellikler yönünde çok önemli olabilir (17,18).

Bu faktörlerin skarsız iyileşme açısından önemi tartışılabilir. Ortamın yara iyileşmesindeki etkilerini test edebilmek için, ya fötal yarayı yetişkin ortama, ya da yetişkin deriyi fötal ortama taşımak gerekir. 'Monodelphis domestica'(bir cins keseli opossum) rahim dışında fötal evre geçirmektedir, bu hayvanlarda erken gebelik dönemlerinde yapılan çalışmalarda doğumdan sonra skarsız bir iyileşme görülmüştür ki bu olay skarsız iyileşme için amniyotik ortamın şart olmadığına işaret etmektedir (19).

Longaker ve arkadaşları(20), 60 günlük gebelikte koyun derisinin

kuzu fötüsüne naklinin etkilerini incelemiştir (term gebelik 145 gündür.). Amniyotik sıvı içinde bulunan ve fetal kan ile perfüze olan yetişkin deri, normal yetişkin skar formasyonu göstererek iyileşmiştir. Müdahale 40 gün sonra gerçekleştirilmiştir. (gebeliğin 100. gününde) Bu araştırma, fetal yara iyileşmesinin ortama bağlı değil, fetal derinin intrinsek özellikleriyle regüle edildiğine işaret etmektedir. Aynı şekilde, organ kültürüne yerleştirilen fetal fare derisiyle ilgili olarak yapılan deneyler, yaranın skarsız iyileşmesinin rahim ortamı olmadan da kültür ortamında gerçekleştiğini göstermiştir (21). Bu nedenle genel bir ifade olarak, skarsız fetal yara iyileşmesinin ortamdaki çok, yetişkin fenotipten farklı olan fetal hücrelerin özellikleriyle nedeniyle olduğu söylenebilir.

Fötal İyileşmeyi Etkileyen

İntrinsek Faktörler

Gebelik Süresi: Koyun, fare ve sıçanda yapılan araştırmalar gebelik süresine bağlı olarak, skarsız iyileşmeden skar oluşumuna doğru belirgin bir değişim olduğunu göstermektedir (1). Kuzuda, insizyonel deri yaralarında bu değişim ikinci ve üçüncü trimester arasında meydana gelmektedir. Skarsız iyileşme yeteneğinin tedricen kaybolmasıyla görülen histolojik değişiklikler primatlarda da tanımlanmıştır. Başlangıçta, saç folikülü gibi dermal elementlerin rejenerasyon yeteneğini kaybolmakta, fakat derinin skarsız iyileşme yeteneği muhafaza edilmektedir. Gebeliğin daha ileri safhalarında oluşturulan yaralar, ince bir skar ile sonuçlanan dezorganize dermis ile karakterize olup, üçüncü trimester başlangıcında olan yaralarda yoğun kollajen depolanması ve

tam yetişkin tipi skar oluşumu söz konusudur (22).

Yarada skarsız iyileşmeden skar formasyonuna geçiş, yara yerinde inflamatuvar yanıt oluşturabilme yeteneğinin artışı, çeşitli sitokinlerin salınımı ve dermal ve subkutan yapıdaki kompleksliğin artmasıyla ilgilidir (19). Skarsız fetal iyileşme yalnızca belli bir gebelik süresinde meydana gelir. (İnsanda muhtemelen ikinci trimesterin ortasından önce) Buna ek olarak, prematür eylem ve fetal ölüm riski nedeniyle, açık fetal cerrahi emniyetli bir biçimde ancak belli bir sürede yapılabilir. Bu süre de türden türe farklılık gösterir. Şu anda fetal cerrahi, insanlarda sadece gebeliğin 18 ila 28'inci haftaları arasında yapılmaktadır (23).

Histoloji ve Organ Spesifitesi: Fetal derinin histolojik gelişimi, yetişkin yaralarından farklıdır. İnsan fetal epidermisi 9 ila 14 haftalık gebelikte stratifiye epitele sahiptir, 14 ila 24 haftalık gebelikte foliküller keratinizasyon geçirir ve daha sonra interfoliküler keratinizasyona uğrar. Epidermin üzerinde, 4 ila 24 haftalık gebelikte periderm vardır. Bu katman, pek çok yüzeyden çıkan mikrovilluslara sahiptir. Bunların, amniyotik ortamda absorbe edici fonksiyonu olduğu düşünülmektedir (13).

Farklı fetal dokuların farklı rejeneratif paternleri olabilir. İnsanda fetal cerrahide, diyafram hernisi tedavisinde geniş kapsamlı intra-abdominal adezyon tespit edilmiş, torasik cilt insizyonunda ise herhangi bir skar oluşumu görülmemiştir. Gebeliğin ilk evrelerinde kuzu fötüsünde yapılan araştırmalarda diyafram ve gastrik yaraların skar dokusu ile iyileştiği, deri yaralarının ise skarsız iyileştiği gözlenmiştir (24). Bu bulgular

embriyonik kökenli farklı dokulardaki iyileşmenin mekanizmasında ve zamanlamasında farklılıklar bulunduğu işaret etmektedir. Mezoderm kökenli diğer dokulara karşın, gebeliğin ortasındaki kuzu fötüsündeki kemik iyileşmesi, fetal deri iyileşmesini yansıtmaktadır. Fetal uzun kemikler minimal kallus ile iyileşmekte ve hem intramembranöz hem de endokondral kemikleşme göstermektedir. Daha da çarpıcı olan husus, postnatal durumlarda kritik büyüklükte olabilecek defektler (periost dahil kemik genişliğinin 3 katı büyüklükteki defektler), fetal kemiklerde üzerinde yeni periost oluşumu sağlanacak şekilde iyileşmektedir (25). Muhtelif organ sistemlerinde onarım zamanlamasının anlaşılması, insanda herhangi bir fetal cerrahi planlamasında hayati önem teşkil etmektedir.

Fötal Fibroblast: Fötal fibroblastlar, normal deride görülen organize paternde matriks ve kollajen depolama yeteneğine sahiptir ve bu yeteneği yetişkin ortama aktarıldıklarında da sürdürürler. Gen regülasyonundaki farklılıklar, fetal fibroblastı yetişkin fenotipinden ayırır. Kollajen üretiminde hız kısıtlayıcı basamağı kontrol eden bir enzim olan prolil hidroksilaz ekspresyonu, fetal fibroblastlarda 20. gebelik haftasına kadar daha fazladır. Bu enzim seviyesi daha sonra yetişkin hücrelerde görülen seviyeye iner. Fötal fibroblastlarda bu enzimin ekspresyonu, poli-adenozin-difosfat-riboz sentetaz tarafından kontrol edilir. Bu enzim hücre tamiri ve tümör gelişimi açısından önemlidir (16).

Fötal kuzuda fenotipik fibroblast ekspresyonu, alfa düz kas aktini (ASMA) ekspresyonunun başlaması ile aynı anda skar oluşumunun başladığını göstermektedir. Yetişkin yara iyileşmesinde, yara kontraksiyonu ve skar formasyonunda

myofibroblastların rol oynadığı ve ASMA ekspresyonu ile karakterize olduğu düşünülmektedir. İmmünohistokimyasal teknikler, fetal kuzuda gebeliğin 75. gününde yapılan eksizyonel yaranın, ASMA ekspresyonu yokluğunda, skarsız ve kontraksiyonsuz iyileştğini göstermektedir. 100 günlük gebelikte fibroblastlarda ASMA ekspresyonu gelişir ve bu olay skar oluşumunun başlangıcı ile aynı anda görülmektedir. Elektron mikroskopuyla yapılan incelemeler, zamanla artan miktarda mikrofilament küme organizasyonu göstermiştir. Bu arada tedrici olarak sıkı paralel bir matriks organizasyonu ile myofibroblast kontraksiyonu gözlemlenmiştir. Hem yetişkin yara da hem de gebelik sonuna doğru oluşan fetal yara da, myofibroblast fenotipik ekspresyonunun yarattığı kontraktıl güçler, skar oluşumuyla birlikte kollajen organizasyonunu değiştirmiştir (26).

Ekstraselüler Matriks Komponentleri: ECM, yapısal proteinler, polisakkaridler ve adezyon moleküllerinin çapraz bağlı bir ağıdır. Fetal yara, yetişkin yaralarda görülen aynı matriks komponentlerinin çoğunu sentezler, ancak fetal yara da çeşitli bileşimlerin göreceli konsantrasyon ve zamanlaması yetişkin depozisyonundan farklıdır. El değmemiş nativ derideki gibi organize iyileşmenin yaratılmasına katkıda bulunur.

Yetişkin ECM'inde en bol protein olan kollajen, fetal iyileşme açısından özellikle önemlidir. Çünkü kollajen depozisyonunun miktarı ve biçimi skar oluşumuyla yakından ilişkilidir. Hayvanlardaki fetal yaralar, yetişkinlere nazaran daha düzenli ve hızlı kollajen depozisyonu gösterir. Çevredeki el değmemiş deriden ayırt edilemeyecek retiküler biçimdedir. Doğum sonrası ve yetişkin yaraları, yara yüzeyine dik ve aşırı miktarda de-

zorganize kollajen kümelenmesi gösterir. Tip1,3,4 ve 6 kollajenlere karşı antikorlar kullanılan immünohistokimyasal çalışmalarda, gebeliğin 75,100 ve 120. günündeki insizyonel kuzu yaralarında hızlı bir depozisyon gerçekleşir. Yara dan iki hafta sonra, 75 ve 100 gün gruplarındaki kollajen depozisyon biçimi normal fetal deriden ayırt edilemez. 120 günlük fütuslarda yaratılan insizyonel yaralar ise yoğun kollajen ve skar formasyonu ile birlikte yetişkin yara iyileşme biçimi gösterir (27).

Fetal yaralarda sentezlenen kollajenin tipi, dermal iyileşmedeki farklılıkları da etkilemektedir. Hem fetal hem de yetişkin yaraları, Tip1,3,5 ve 6 kollajeni sentezlemektedir. Tip1 kollajen predominant olmakla birlikte, fetal dermis yetiştikine göre daha çok Tip3 kollajen ihtiva eder (28). Fötüs olgunlaştıkça, Tip3 kollajenin Tip1 kollajene oranı azalmakta ve yetişkin seviyelerine yaklaşmaktadır. Bu tür ultrasütrüktürel farklılıklar tedaviyi modüle etmede önemli rol oynayabilir.

Proteoglikanlar-Sülfatlı glikozaminoglikanların(GAGs) bağlı olduğu protein çekirdekten oluşan makromoleküller- yara iyileşmesinde önemli faktörlerdir. Hücre migrasyonunu ve proliferasyonunu, kollajen sentezini, kollajen ve fibril organizasyonunu ve kollajen degradasyon oranını kontrol ederler. Fetal yara matriksi, GAG yönünden zengindir. Örneğin, fetal tavşan yaralarında yetiştiklere nazaran 3 kat ve yarasız fetal deriye nazaran 10 kat fazla GAG bulunur.(29) Hyaluronik asit, tekrarlayan glukuronik asit ve N-asetil-glukozamin ünitlerinden oluşan geniş bir moleküldür. Fetal ECM'deki en bol bulunan GAG'dır. Hem fetal hem de yetişkin yaralarda, hyaluronik asit sülfatlı GAG'lardan önce ortaya çıkar. Hyaluronik asitin yerine

sülfatlı GAG'ların geçmesinin pek çok fetal modelde hücre differansiasyonunu stimüle ettiği düşünülmektedir (16).

Fetal yaradaki hyaluronik asit varlığı, skarsız iyileşme için gerekli olan matriks sinyali verebilir. Fetal yaralarda, hyaluronidaz ile hyaluronik asitin degradasyonu, inflamasyonu ve fibrozisi artırır. Yine fetal yaralarda, hyaluronik asit degradasyon ürünlerinin yara ya eklenmesi de fibrozis ve neovaskülerizasyonu artırır. Hyaluronik asitin mevcudiyetinin skarsız iyileşmeyi teşvik ettiği, hyaluronik asit degradasyonunun ise skar formasyonuna yol açtığı görülmektedir (30).

Amniyotik sıvı, fetal yara sıvısı ve fetal idrar, hyaluronik asit stimüle eden aktivite'ye(HASA) sahiptir. Bunun nedeni, kuzu ve buzağıda gebelik süresinin ortasında zirveye çıkan ve doğum sonrası serumda azalan, 55kD isimli glikoproteindir (17,20). HASA seviyeleri bimodal dağılım göstermektedir. İlk zirveyi (1 ila 4. gün), fetal serum HASA'sının oluşturduğu, ikinci zirvenin (8 ila 14. gün), lokal yara fibroblast HASA üretiminden kaynaklandığı görülmektedir. Amniyotik sıvıda HASA seviyeleri, gebelik süresi sonunda zirveye çıkar. Bu olay idrarın amniyotik sıvıya katkısını yansıtmaktadır. Çünkü fötüs idrarı yüksek miktarda HASA içerir (15). Fetal kuzu yarısındaki hyaluronik asit ve HASA seviyeleri, gebeliğin 120. gününde önemli miktarda azalmakta ve fetal den yetişkin tip yara iyileşmesine geçişe neden olmaktadır. Toplam GAG ve hyaluronik asit muhtevası gebelik süresi ile azalmakta, ve sülfatlı GAG'ların hyaluronik asitin yerini alması(örneğin decorin,heparan sülfat), geç gebelikte skar formasyonu geliştirebilme yeteneğinin oluşmasıyla aynı zamana denk gelmektedir (13).

Fötal yaralara karşı, yetişkin yaraları, hyaluronik asiti yalnızca yara iyileşmesinin erken evrelerinde göstermekte, daha sonra hyaluronidaz üretimi hyaluronik asiti ortadan kaldırmakta ve ekstraselüler matriks kollajenle dolmaktadır. Yetişkin yarada hyaluronik asit deposyonu, HASA aktivitesinden ziyade trombosit agregasyonu ve fibrin pıhtı oluşumu ile ilgilidir. HASA yalnızca fötal yarada görülmekte, ve bunun sonucunda da yetişkinde görülmeyen uzun süreli hyaluronik asit varlığı ile söz konusu olmaktadır (13). Hyaluronik asit hücre motilite ve proliferasyonunu stimüle etmektedir. Fötal fibroblastların, hyaluronik asitten zengin bir ekstraselüler matrikse migrasyonu, fütusta kollajen deposyonunun erişkinlerdeki gibi yoğun ve düzensiz olmamasını sağlayabilir. Fötal fibroblastlar, hyaluronik asite yanıtta medyatör olabilirler. Fötal tavşan fibroblastlarının, yetişkin tavşan fibroblastlarına nazaran daha fazla CD44 reseptöre sahip olduğu tespit edilmiştir. CD44 reseptörü, önemli bir hyaluronik asit reseptörüdür. Fibroblast CD44 reseptörünün bağlanması, fibroblast gen ekspresyonunu değiştirebilir (30).

İnflamatuvar Yanıt ve Sitokin Ekspresyonu: Fötal immün sistem en azından gebelik süresinin ortasına kadar, self-nonsel self immünolojik kimliğin yokluğu ile karakterizedir. Yetişkin yarada görülen tipik inflamatuvar yanıt da mevcut değildir. Fötal yaralar nötropeniktir. Fötal polimorfonükleer nötrofiller (PMNs), yetişkin karşıtlarının kemotaktik yeteneklerine sahip değildir. Diğer taraftan, bazı fötal yaralardaki minimal skarlaşma, önemli ölçüde azalmış mononükleer infiltrat ve endojen immünglobülin ekspresyonu yokluğunda gerçekleşir (16). İnflamasyon seviyesi gebelik süresiyle ilişkilidir; Fötal tavşanlarda ve maymunlarda yapılan çalış-

malar, gebelik evresinin uzunluğu ile doğru orantılı olarak, yabancı stimulusa karşı hücrel immün yanıtın derecesinin arttığını göstermiştir (13).

Sitokin ekspresyonundaki farklılıklar, fötal yaradaki inflamasyon yokluğunun sebebi olabilir, fötal iyileşmeye önemli katkıda bulunabilir. Bu düşünce, fötal sitokin ekspresyonuna yoğun ilgi yaratmış, skarsız yara iyileşmesinde 'kilit nokta' araştırmalarında önemli yer tutmuştur. Belki de hiçbir faktör tek başına skarsız iyileşme sebebi değildir. Aranan cevap çeşitli sitokinlerin dengesi olabilir. Bugüne kadar incelenen faktörlere, epidermal growth faktör (EGF), TGF-Alfa, TGF-Beta, basic fibroblast growth faktör (bFGF) ve PDGF dahildir. EGF, yetişkin yaralarda epitelizasyona neden olan bir mitojendir. Eksizyonel fötal tavşan yaralarına konduğunda epitelizasyonun önemli ölçüde hızlanması, EGF'ün fötal yara iyileşmesini hızlandırabildiğini düşündürmektedir (31). EGF'e karşı, TGF-Alfa-yapı olarak EGF'e benzer bir faktör- ile tedavi edilen fötal eksizyonel yaralar, reepitelizasyon olmadan mezenkimal hücre infiltrasyonu göstermekte, bu da aynı modeller kullanılarak bu growth faktörlerin aksiyon mekanizmalarının daha ayrıntılı olarak incelenmesi gerektiğine işaret etmektedir (13).

Yara iyileşmesindeki şüphe faktörleri içinde TGF-Beta en çok araştırılanıdır. Çeşitli hücre tipleri tarafından üretilmekte ve aktiviteleri lokal ortama ve hedef hücreye göre değişmektedir. TGF-Beta'nın çeşitli tiplerinin fötal yara iyileşmesine etkileri tartışmalıdır. TGF-Beta'nın yetişkin fare yaralarına uygulanması, yaranın kırılma kuvvetini arttırmakta fakat aynı zamanda skar dokusu formasyonunu da arttırmaktadır (32). Gebeliğin 24. gününde fötal tavşanlara TGF-Beta

uygulanması aynı şekilde inflamasyon ve fibrozise neden olmaktadır. İnsan fötal yarasına eklendiğinde ise skar oluşmaktadır.(30) Fötal fibroblastlar, TGF-Beta'ya kollajen sentezi ve hücre proliferasyonu şeklinde yanıt vermektedir. Fötal fibroblastlar tarafından TGF-Beta geninin ekspresyonu, hipoksik şartlarda azalabilir. Bu nedenle, rahim ortamının bu faktörün daha az üretilmesine yol açtığı düşünülmüştür. Fötal hücrelerin daha düşük seviyede TGF-Beta içermesi nedeniyle, fötal yara iyileşmesinde TGF-Beta veya çeşitli tiplerinin (Beta1-2-3) nisbi konsantrasyonları önemli olabilir (30).

Daha yakın tarihlerde yapılan çalışmalar bu bulguları sorgulamıştır. Yara sıvı analiz araştırmalarında, fötal koyun yaralarında yetişkinlere nazaran daha fazla TGF-Beta varlığı tespit edilmiştir (33). Bu yara sıvı verileri, skarsız yara iyileşmesinde TGF-Beta'nın toplam miktarından ziyade, izoform konsantrasyonlarının daha önemli olduğunu düşündürmektedir. Nisbi TGF-Beta izoform konsantrasyonlarının, iyileşmedeki farklılıkları izah edebileceği de ileri sürülmüştür. TGF-Beta'ya poliklonal antikorla tedavi edilen yetişkin fare yaraları, son derece az skarlaşma, normal kırılma kuvveti ve dermal yapı göstermiştir. Shah ve arkadaşları (32), hem TGF-Beta1 hem de TGF-Beta2'ye antikor uygulanmasının, tüm izoformları bloke ederek sağlanandan daha büyük sinerjistik skarsız sonuç yarattığını göstermiştir. Beta1 ve Beta2'yi downregüle eden TGF-Beta3, skarsız yara iyileşmesine katkıda bulunmuştur.

TGF-Beta gibi, bFGF'de doğum sonrası fare dudak yaralarında önemli miktarlarda bulunmuş, fötal yaralarda görülmemiştir. bFGF, oldukça anjiogeniktir. Bu nedenle, yetişkinlerde yaralarda görülen

neovaskülerizasyon artışı kısmen bFGF'e bağlı olabilir. Hızlı anjiogenezis, inflamatuvar hücrelerin erken gelmesine ve skar gelişimine neden olmaktadır (16).

PDGF, düz kas hücreleri ve fibroblastlar için kemotaktiktir. Geç gebelikte, fetal fare ekstremite yaraları PDGF antikorları ile tedavi edildiğinde skarlaşma azalmakta, bu da PDGF'ün TGF-Beta'ninkine benzer bir fibrotik yanıt yarattığını düşündürmektedir (34). Fetal tavşan yaralarına, PDGF eklendiğinde, fibrozis ve neovaskülerizasyon artışı gözlenmiştir. Öyle görülmektedir ki, PDGF fetal ve yetişkin yara iyileşmesinde TGF-Beta'ya benzer etkiler göstermekte, aynı zamanda fetal ve yetişkin yaralarda ekspresyon göstermektedir (30).

TGF-Beta, bFGF ve PDGF dahil bir çok sitokinin rölatif ekspresyonu yetişkin skar oluşumu yönünden önemli olabilir. Fetal yaralarda sadece bu sitokinlerin ekspresyonu, skarsız iyileşmenin regülasyonunda önemli bir komponent olabilir.

Yetişkin Yara İyileştirme Uygulamaları

Fetal yara iyileşmesi biyolojisinin daha açık ve net bir şekilde ortaya konması, ileride yetişkinlerde cerrahi müdahale veya travmaya bağlı skar formasyonunu önlemekte büyük bir imkan yaratacaktır. Deney modellerinde yara iyileşmesinin erken evrelerinde büyüme faktör profilinin değiştirilmesi sonucu skar formasyonu modülasyonu

gerçekleştirilmiştir.

Daha önce belirtildiği üzere çalışmaların büyük bölümü TGF-Beta üzerinde olmuştur. Yarada TGF-Beta1 ve TGF-Beta2'ye tek bir nötralizan antikör uygulanması skar formasyonunu önlemeye yetmiştir. Bu bulgu, klinik kullanıma adaptasyon bakımından büyük önem taşımaktadır (32). Histolojik olarak, nötralizan antikörler, kollajen ve fibronektin depozisyonunda azalma, iyileşmenin ilk 14 gününde düşük dereceli anjiogenezis ve daha az monositik infiltrat sonucu sağlamıştır. Yara ekstraselüler matrisinin organizasyonu, fetal yara iyileşme bulgularına paralel olarak normal yarasız derininkine benzer niteliktedir. Yara dayanıklılığı kontrol yaralarına eşit veya daha fazla olmuş ve daha düzgün bir dermal yapı elde edilmiştir.

TGF aktivasyonu inhibitörlerinin (örn: Manno-6-fosfat) ilave edilmesi gibi yarada TGF-Beta1 ve TGF-Beta2 aktivitelerinin azaltıldığı araştırmalarda da benzer skar önleyici sonuç elde edilmiştir (1).

TFG-Beta1 ve TGF-Beta2'nin TGF-Beta3 ile dengesi, skar oluşumu açısından önemli olabilir. Yaraya TGF-Beta3 ilave edilmesi skarlaşmayı azaltmaktadır. Ancak her 3 TGF-Beta formu nötralizan antikörlerle bloke edildiği takdirde, skar formasyonunda bir iyileşme görülmemektedir. Aynı şekilde bir çok growth faktörün Suramin ajanlarıyla tam redüksiyonu, herhangi bir skarlaşmayı engelleyici nitelik sağlamamaktadır. Bunun anlamı, kortikosteroidler gibi nonspesifik

antiinflamatuvar etki gösteren ajanların kullanılmasının skar azaltıcı etkisinin sınırlı olduğudur. Skarsız iyileşmenin sağlanmasına yönelik sitokin stratejileri, çeşitli TGF-B izoformaları ile bunların ekspresyonunu etkileyen (PDGF gibi) faktörler arasındaki dengenin modülasyonunu gerektirebilir (1).

Skarlaşmayı azaltma ve yok etmeye yönelik tedavi edici müdahaleler, tıp ve cerrahinin her alanında geniş kapsamlı yer bulacaktır. Bu terapinin, plastik cerrahide fonksiyonel ve estetik sonuca büyük etkisinin olacağı ve skarlaşmaya bağlı komplikasyonların düzeltilmesi için yapılacak sekonder cerrahi müdahale ihtiyacını azaltacağı umulmaktadır. Örneğin, bu sayede mikrocerrahide nöroma formasyonu ve neointimal hiperplazi önenebilir ve sonuçta sinir ve damar anastomozlarının fonksiyonu korunabilir. Genel cerrahideki uygulamalar ise, laparotomi sonrası abdominal adezyonların ve kardiyak, vasküler, bilier, intestinal, trakeal, üriner ve transplant anastomotik obstüksiyonlarının önlenmesidir.

Farklı organ sistemlerindeki skar proseslerinin benzer özellikte olduğu görüldüğünden, siroz ve pulmoner fibrozis gibi fibroproliferatif hastalıkların çoğunun tedavisine yönelik olarak fetal iyileşme biyolojisinin kullanılması, bir gün realite olabilir. Tüm bu gelişmeler ışığında, 400 yıl önce Ambroise Pare'nin 'I dressed the wound, and God healed it' sözünün modası geçecektir.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Lorenz HP, Longaker MT, Perkacha LA, et al: Scarless wound repair: a human fetal

- skin model. *Development* 1992; 114: 253-259.
3. Adzick NS, Harrison MR: Fetal surgical therapy, *Lancet* 1994; 343: 897-902.
4. Mast BA: The skin. In Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WL, editors: *Wound healing: biochemical and clinical aspects,*

Philadelphia: WB Saunders; 1993.

5. Mast BA, Cohen IK: Pediatric and fetal wound healing. In Benz M, editor: *Pediatric plastic surgery*, New York: Appleton-Lange; 1998.
6. Andersen L, Attstrom R, Feferskov O: Effect of experimental neutropenia on oral

- wound healing in guinea pigs, *Scand J Dent Res* 1978; 86: 237-247.
7. Simpson DM, Ross R: The neutrophilic leukocyte in wound repair: a study with antineutrophilic serum, *J Clin Invest* 1972; 51: 2009-2023.
 8. Mast BA, Schultz GS: Interaction of cytokines, proteases and growth factors in acute and chronic wounds, *Wound Rep Reg* 1996; 4: 411-420.
 9. Diegelmann RF, Rothkopf LC, Cohen IK: Measurement of collagen biosynthesis during wound healing, *J Surg Res* 1975; 19: 239-243.
 10. Sandberg N, Zederfeldt B: The tensile strength of healing wounds and collagen formation in rats and rabbits, *Acta Chir Scand* 1964; 127: 445-446.
 11. Levenson SM, Geever EF, Crowley IV, et al: The healing of rat skin wounds, *Ann Surg* 1965; 161: 293-308.
 12. Gabbiani G, Hirschel BJ, Ryan B, et al: Granulation tissue as a contractile organ, *J Exp Med* 1972; 135: 719-734.
 13. Longaker MT, Adzick NS: The biology of fetal wound healing: a review, *Plast Reconstr Surg* 1991; 87: 788-798.
 14. Adzick NS, Longaker MT: Animal models for the study of fetal tissue repair, *J Surg Res* 1991; 51: 216-222.
 15. Longaker MT, Adzick NS, Hall JL, et al: Studies in fetal wound healing. VII. Fetal wound healing may be modulated by elevated hyaluronic acid stimulating activity in amniotic fluid, *J Pediatr Surg* 1990; 25: 430-433.
 16. Adzick NS, Lorenz HP: Cells, matrix, growth factors, and the surgeon: the biology of scarless fetal wound repair, *Ann Surg* 1994; 220: 10-18.
 17. Estes JM, Spencer EM, Longaker MT, et al: Insulin-like growth factor-II in ovine wound fluid: evidence for developmental regulation, *Surg Forum* 1991; 42: 659-661.
 18. Longaker MT, Chiu ES, Harrison MR, et al: Studies in fetal wound healing. IV. Hyaluronic acid stimulating activity distinguishes fetal from adult wound fluid, *Ann Surg* 1989; 210: 667-672.
 19. Armstrong JR, Ferguson MWJ: Ontogeny of the skin and transition from scar-free to scarring phenotype during wound healing in the pouch young of a marsupial, *Monodelphis domestice*, *Dev Biol* 1995; 169: 242-260.
 20. Longaker MT, Whitby DJ, Adzick NS, et al: Adult skin wounds in the fetal environment heal with scar formation, *Ann Surg* 1994; 219: 65-72.
 21. Ihara I, Motobayashi Y: Wound closure in fetal rat skin, *Development* 1991; 114: 573-582.
 22. Lorenz HP, Whitby DJ, Longaker MT, et al: Fetal wound healing: the ontogeny of scar formation in the non-human primate, *Ann Surg* 1993; 217: 391-396.
 23. Longaker MT, Golbus MS, Filly RA, et al: Maternal outcome after open fetal surgery: a review of the first 17 human cases, *JAMA* 1991; 265: 737-741.
 24. Meuli M, Lorenz HP, Hedrick MM, et al: Scar formation in the fetal alimentary tract, *J Pediatr Surg* 1995; 30: 392-395.
 25. Longaker MT, Moelleken BRW, Cheng JC, et al: Fetal fracture healing in a lamb model, *Plast Reconstr Surg* 1992; 90: 161-171.
 26. Estes JM, Vandeberg JS, Adzick NS, et al: Phenotypic and functional features of myofibroblast in sheep fetal wounds, *Differentiation* 1994; 56: 173-181.
 27. 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: 63-69.
 28. Merkel JR, DiPaolo BR, Hallock GG, et al: Type I and Type III collagen content of healing wounds in fetal and adult rats, *Proc Soc Exp Biol Med* 1988; 187: 493-497.
 29. DePalma RL, Krummel TM, Durham LA, et al: Characterization and quantitation of wound matrix in the fetal rabbit Matrix 1989; 9: 224-231.
 30. Olutoye OO, Cohen IK: Fetal wound healing: an overview, *Wound Rep Reg* 1996; 4: 66-74.
 31. DeLozier J, Nanney LB, Hago K, et al: Epidermal growth factor enhances fetal reepithelization, *Surg Forum* 1987; 38: 623-626.
 32. Shah M, Foreman DM, Ferguson MWJ: Neutralization of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 or exogenous addition of TGF-beta 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring, *J Cell Sci* 1995; 108: 985-1002.
 33. Longaker MT, Bouhana KS, Harrison MR, et al: Wound healing in the fetus: possible role for macrophages and TGF-beta isoforms, *Wound Rep Reg* 1994; 2: 104-112.
 34. Houghton PE, Keefer KA, Krummel TM: Scar formation in wounded fetal mouse limbs is reduced by platelet derived growth factor neutralizing antibody, *Wound Rep Reg* 1994; 2: 80.