

Haavan paranemisen mekanismit

LuK-tutkielma
Turun Yliopisto
Bioteknologian laitos
Biokemia

Laatija:
Minni Ristolainen

3.2.2026
Turku

Kandidaatintutkielma

Tutkinto-ohjelma, oppiaine: Biokemia

Tekijä: Minni Ristolainen

Otsikko: Haavan paranemisen mekanismit

Ohjaaja: FT Jarmo Käpylä

Sivumäärä: 29 sivua

Päivämäärä: 3.2.2026

Haava on vaurio, joka aiheuttaa kudoksen toiminnallisuuden menettämisen. Iho koostuu kolmesta kerroksesta, joista yli on orvaskesi. Se on kehon suoja ulkoisia olosuhteita vastaan. Sen alla on ihon vahvuudesta vastaava verinahka, jonka alapuolella sijaitsee energiavarastona toimiva ihonalainen rasvakerros.

Haavan paraneminen on monivaiheinen prosessi. Vaiheisiin kuuluvat verenvuodon tyrehtyminen, tulehdusvaihe, proliferaatio ja kypsyminen. Verenvuodon tyrehtymisessä verihyytymä aloittaa haavan sulkeutumisen. Tulehdusvaiheessa tulehdussolut tappavat patogeenejä ja poistavat vaurioitunutta kudosta haavasta. Proliferaatio jaetaan granulaatiokudoksen muodostumiseen, epitelisaatioon ja verisuonten uudismuodostukseen. Kypsymisen aikana granulaatiokudos muokataan arpikudokseksi.

Patogeenejä eliminoivat neutrofiilit ja makrofagit estävät haavan tulehtumista. Syöttösolut tuottavat yhdisteitä, jotka mm. laajentavat verisuonia mahdollistaen muiden immuunisolujen tehokkaan siirtymisen haava-alueelle. T-lymfosyytit tuottavat paranemisen aikana sytokiineja, joista osa on tulehdusta edistäviä ja osa lieventäviä.

Jos paraneminen ei etene normaalisti seurauksena on krooninen haava. Arpeutumisen erikoistapauksia ovat keloidit ja hypertrofiset arvet. Keloideissa esiintyy paksuja kollageenikuituja ja ne ylittävät alkuperäisen haavan rajat. Hypertrofisissa arvissa on ohuempia kollageenikuituja ja arvet ovat jäykkiä ja koholla ihosta.

Avainsanat: haavan paraneminen, immuunisolut, arvet

Sisällysluettelo

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Johdanto | 4 |
| 2 | Haavan paranemisen vaiheet | 5 |
| 2.1 | Verenvuodon tyrehtyminen | 6 |
| 2.2 | Tulehdusvaihe | 9 |
| 2.3 | Proliferaatio | 12 |
| 2.3.1 | Granulaatiokudoksen muodostuminen | 12 |
| 2.3.2 | Epitelisaatio | 14 |
| 2.3.3 | Verisuonten uudismuodostus | 17 |
| 2.4 | Kypsymisvaihe | 18 |
| 3 | Immuunisolujen tehtävät paranemisessa | 21 |
| 3.1 | Neutrofiilit | 21 |
| 3.2 | Makrofagit | 22 |
| 3.3 | Syöttösolut | 24 |
| 3.4 | T-lymfosyytit | 25 |
| 4 | Arven muodostumisen häiriöt | 28 |
| 4.1 | Krooniset haavat | 29 |
| 4.2 | Keloidit | 29 |
| 4.3 | Hypertrofiset arvet | 30 |
| 5 | Yhteenveto | 32 |
| | Lähteet | 33 |

1 Johdanto

Haava tarkoittaa kudoksen vauriota, jonka seurauksena kudoksesta menettää toiminnallisuutensa (Reinke ja Sorg 2012). Haavat voidaan jaotella avohaavoiksi ja suljettuiksi haavoiksi. Avohaavoihin luokitellaan iholla ilmenevät haavat, kun taas suljetut haavat syntyvät kehon sisällä ihon ollessa yhä ehjä. Suljettuihin haavoihin kuuluvat sisäelinten ja kudosten repeämät tai muut vauriot. Iholla tapahtuvan vaurion yhteydessä monet solutyypit kaikista ihon kerroksista toimivat yhteistyössä paranemisen eteen (Rodrigues ja muut 2019).

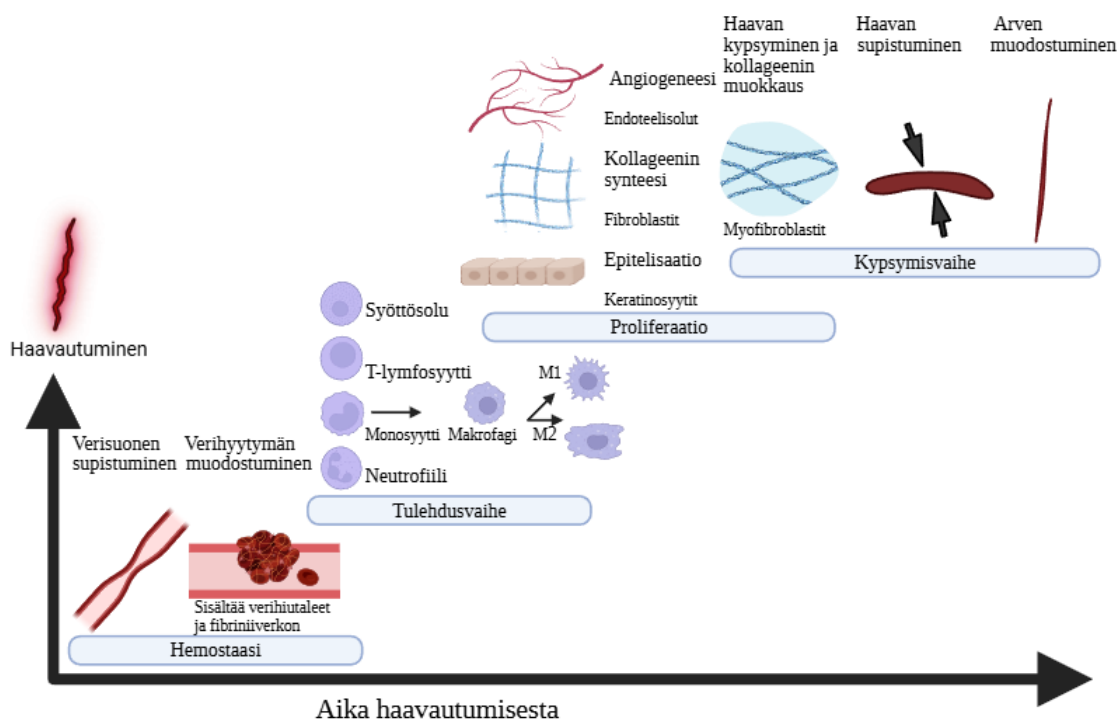
Iho koostuu useasta kerroksesta, joista uloin on orvaskesi (engl. epidermis) (Peña ja Martin 2024; Rodrigues ja muut 2019). Se on läpäisemätön kerros, joka on kehon suojana ulkoisia olosuhteita vastaan. Orvasketeen kuuluvat ihon karvatupet ja sekä hiki- että talirauhaset. Verinahka (engl. dermis) on orvaskeden alainen kerros, jonka ominaisuudet luovat sen ominaista vahvuutta, tarjoavat iholle ravinteita ja lisäävät vastustuskykyä. Verinahassa on mekanoreseptoreita ja runsaasti sekä verisuonia että soluväliainetta (engl. extracellular matrix). Ihonalainen rasvakerros on ihon alin kerros ja se toimii ihossa energiavarastona, koska se sisältää runsaasti rasvakudosta. Iho on kokonaisuudessaan ihmiskehon suurin elin, minkä takia orvaskesi on suuressa riskissä vaurioitua (Reinke ja Sorg 2012; Rodrigues ja muut 2019).

Haavan paranemisprosessi koostuu useista vaiheista, jotka ovat ajallisesti sekä limittäisiä että peräkkäisiä (Peña ja Martin 2024; Reinke ja Sorg 2012). Haavan paraneminen voidaan jakaa useaan vaiheeseen, joita ovat hemostaasi eli verenvuodon tyrehtyttäminen, tulehdusvaihe, proliferaatio ja kypsymisvaihe. Proliferaatiovaihe voidaan jakaa granulaatiokudoksen muodostumiseen, epitelisaatioon ja angiogeneesiin eli verisuonten uudismuodostukseen. Haavan paranemisen lopputuloksena voi olla uudistettu tai korjattu kudokseksi (Reinke ja Sorg 2012). Uudistumisessa vaurioitunut kudokseksi korvautuu spesifisesti samalla kudostyyppillä, kun taas korjausprosessissa haavassa tapahtuu fibroosia eli sidekudoksen liikakasvua, jolloin lopputuloksena on arpi. Korjaus on epäspesifisempi paranemisen muoto ja myös mekanismi, jolla aikuisten ihmisten haavat pääasiassa paranevat. Häiriöt haavan paranemisessa voivat johtaa kroonisiin haavoihin (Fernandez-Guarino ja muut 2024).

Tässä kandidaatintutkielmassa käsitellään ihmisen iholla esiintyvien haavojen paranemisen mekanismeista käyden läpi sen kattamat vaiheet. Lisäksi käsitellään immuunisolujen tehtäviä parantumisprosessissa ja lopuksi perehdytään erilaisiin arpiin ja kroonisiin haavoihin.

2 Haavan paranemisen vaiheet

Kuvassa 1 esitetään haavan paranemisen vaiheet ja niiden osittainen päällekkäisyys ajallisesti. Kuvassa kerrotaan myös kuhunkin vaiheeseen osallistuvat merkittävimmät solutyypit. Haavan paranemiseen osallistuu immuunijärjestelmän soluja, kuten neutrofiilejä, makrofageja, T-lymfosyyttejä ja syöttösoluja, sekä ei-immuunisoluja, joista tärkeimpiä ovat verihiutaleet, endoteelisolut, keratinosyytit ja fibro- ja myofibroblastit (Gurtner ja muut 2008).



Kuva 1. Yksinkertaistettu esitys haavan paranemisen vaihteista. Niihin lukeutuvat hemostaasi eli verenvuodon tyrehtyminen, tulehdusvaihe, proliferaatio ja kypsyminen (Reinke ja Sorg 2012). Hemostaasin aikana tapahtuu verisuonten supistuminen, jota seuraa verihyytymän muodostuminen verihiutaleiden toimesta. Tulehdusvaiheeseen kuuluu tulehdussolujen siirtyminen haava-alueelle. Proliferaation aikana tapahtuu epitelisaatio, angiogeneesi ja kollageenia syntetisoiminen. Kypsymisvaiheessa haavan kollageeni muokkautuu ja haava kypsyä, haava myös supistuu ja muodostuu arpi.

Haavan paraneminen jaetaan neljään vaiheeseen, jotka ovat hemostaasi, tulehdus, proliferaatio ja kypsyminen (Reinke ja Sorg 2012). Haavan paranemisprosessia on tutkittu paljon hiirimalleilla (Willenborg ja muut 2022). Erot hiiren ja ihmisten haavan paranemisessa liittyvät pääasiassa niiden ihon rakenteeseen. Hiirten ihon rakenne mahdollistaa nopeamman haavan sulkeutumisen, kun taas ihmisillä sulkeutuminen vie enemmän aikaa epitelisaation ja granulaatiokudoksen muodostumisen takia. Haavan paranemisen nopeuteen ihmisellä vaikuttavat useat tekijät, joihin lukeutuvat haavan koko ja sijainti, ihmisen ikä ja sukupuoli, tulehdusriski ja yksilön perussairaudet, esimerkiksi diabetes tai verisuonitaudit (Eming ja muut 2021).

2.1 Verenvuodon tyrehtyminen

Verenvuodon tyrehtyminen eli hemostaasi on haavan paranemisen ensimmäinen vaihe (Gurtner ja muut 2008; Reinke ja Sorg 2012; Rodrigues ja muut 2019). Haavasta vuotaa verta, kun verisuonia vaurioituu haavautumisen yhteydessä. Verenvuodon tyrehtymisen suurin merkitys on estää liiallinen verenhukka ja pysäyttää verenvuoto. Hemostaasi alkaa heti haavautumisen jälkeen ja vaihe kestää muutamia tunteja (Reinke ja Sorg 2012). Hemostaasi tapahtuu kolmessa vaiheessa, jotka ovat verisuonten supistuminen, primaarinen ja sekundaarinen hemostaasi (Rodrigues ja muut 2019). Merkittävin hemostaasiin osallistuva solutyyppe on verihiutaleet.

Verisuonten supistuminen on ensimmäinen ja refleksinomainen reaktio haavautumiseen (Rodrigues ja muut 2019). Verisuonten supistuminen aiheutuu verisuonten sileiden lihassolujen supistumisesta endoteliinin vaikutuksesta. Verisuonia supistava yhdiste, endoteliini, erittyy haavautumisen yhteydessä vaurioituneista endoteelisoluista. Tämän lisäksi verenkierrossa esiintyvät aineet, kuten adrenaliini ja noradrenaliini, säätelevät verisuonten supistumista. Verenvuodon aikana haava-alueelle kerääntyy verihiutaleita, jotka erittävät kasvutekijää (engl. platelet-derived growth factor, PDGF), joka myös aktivoi sileitä lihassoluja supistumaan. Verisuonten supistuminen on kuitenkin vain hetkellinen korjaus verenvuotoon. Tämä johtuu siitä, että supistuminen kestää ainoastaan 5–10 minuuttia ja verisuonten lihassolut rentoutuvat ajan myötä haava-alueen hapenpuutteen ja happamoitumiseen vaikutuksesta. Lihassolujen rentoutumisen myötä verenvuoto jatkuu ja verihiutaleita siirtyy haava-alueelle virtaavan veren mukana lisää (Reinke ja Sorg 2012; Rodrigues ja muut 2019). Jotta verenvuoto pysähtyy pysyvästi, tarvitaan verihiutaleiden aktivaatiota ja hyytymiskaskadia, joka pystyy säätelemään verisuonten supistumista.

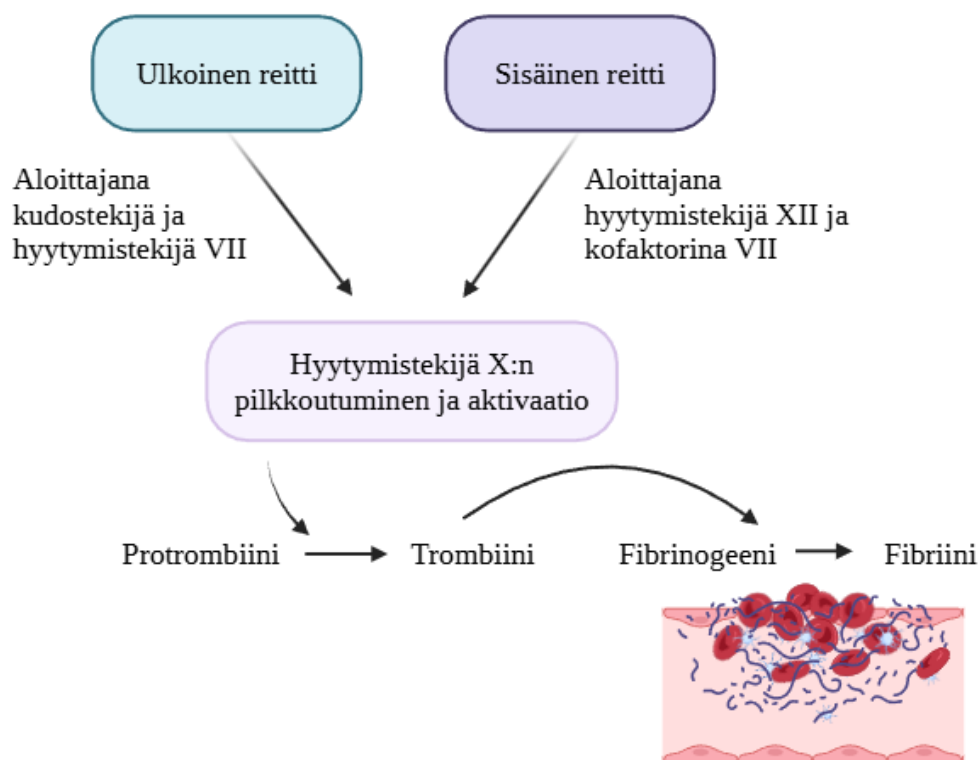
Verisuonten supistumista seuraa primaarinen hemostaasi. Siihen kuuluu verihiutaleiden aggregaatio, jonka seurauksena haavaan syntyy verihiutaletulppa (de Bont ja muut 2019; Rodrigues ja muut 2019). Haavautumisen yhteydessä ihon verisuonet vaurioituvat ja verihiutaleita aiheuttava verisuonen sisäkerroksen alainen väliaine (engl. thrombogenic subendothelial matrix) paljastuu. Väliaine sisältää runsaasti kollageenia ja verihiutaleet sitoutuvat väliaineeseen G-proteiinikytkentäisillä reseptoreillaan. Sitoutuminen aktivoi soluissa sisältä-ulos-signaalintireittiä (engl. inside-out signaling pathway), minkä seurauksena verihiutaleiden runsaimmat integriinit, $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ ja $\alpha\text{II}\beta\text{1}$, aktivoituvat ja verihiutaleet aggregoituvat toisiinsa, koska niiden pinnat kiinnittyvät toisiinsa suuremmissa määrin

(Rodrigues ja muut 2019). Aggregoituneet verihiutaleet muodostavat haavaan verihiutaletulpan. Tulpan muodostumisen jälkeen aktivoituu ulkoa-sisälle-signaalointireitti (engl. outside-in signaling pathway), joka edelleen lisää verihiutaleiden aktivoitumista ja muuttaa verihiutaleiden aktiinitukirankaa. Tukirangan muutos aiheuttaa verihiutaleiden muodon muuttumista paistetun kananmunan muotoon. Muotoaan muuttaneet verihiutaleet sulkevat vuotavan verisuonen sitoutumalla vahvasti soluväliaineeseen ja supistamalla.

Sekundaarisessa hemostaasissa aktivoituu hyytymiskaskadi, jonka tarkoituksena on vahvistaa primaarisessa hemostaasissa muodostunutta verihiutaletulppaa (de Bont ja muut 2019). Hyytymiskaskadin aktivaatio voi tapahtua kahta reittiä: sisäistä ja ulkoista reittiä (engl. intrinsic ja extrinsic pathway) (de Bont ja muut 2019; Reinke ja Sorg 2012). Kumpikin reitti johtaa hyytymistekijä X:n pilkkoutumiseen ja siten aktivaatioon.

Hyytymiskaskadin ulkoinen reitti aktivoituu kudostekijän (engl. tissue factor) vaikutuksesta (de Bont ja muut 2019; Reinke ja Sorg 2012). Haavautumisen yhteydessä verisuonia vaurioituu, jolloin kudostekijä joutuu poikkeuksellisesti tekemisiin veren kanssa ja tekijä aktivoituu. Kudostekijä toimii tällöin reseptorina hyytymistekijä VII:lle, jotka yhdessä muodostavat kompleksin, joka pilkkoo hyytymistekijä X:n aktivoiden sen.

Sisäinen reitti on luonteeltaan erilainen ja siinä hyytymistekijä X:n pilkkoutuminen tapahtuu useiden muiden hyytymistekijöiden pilkkoutumisen lopuksi (de Bont ja muut 2019). Reitti alkaa hyytymistekijä XII:n pilkkoutumisella, kun se on aktivoitunut sitouduttuaan haava-alueella paljastuneen negatiivisesti varautuneen kollageenin pintaan. Sisäisessä reitissä hyytymistekijä VIII toimii kofaktorina. Hyytymistekijä XII:n pilkkoutumista seuraa useiden muiden hyytymistekijöiden pilkkoutuminen ja lopuksi hyytymistekijä X aktivoituu pilkkoutumalla. Kuvassa 2 esitetään hyytymiskaskadin aktivaatioreitit ja niiden lopputulos. Siinä kuvataan myös mitä aktivoitunut hyytymistekijä X tekee hyytymiskaskadissa.



Kuva 2. Hyytymiskaskadin aktivaatio. Hyytymistekijä X voi aktivoitua ulkoista ja sisäistä reittiä. Ulkoisen reitin aloittaa kudostekijän aktivaatio ja se yhdessä hyytymistekijä VII:n kanssa pilkkovat hyytymistekijä X:n. Sisäiseen reittiin kuuluu useiden hyytymistekijöiden pilkkoutuminen, joista ensimmäisenä pilkkotaan XII ja lopulta hyytymistekijä X. Aktivoiduttuaan hyytymistekijä X pilkkoo protrombiinin trombiiniksi, joka voi pilkkoa fibrinogeenia aktiiviseksi fibriiniksi, jota tarvitaan verihyytymän muodostumiseen hemostaasissa.

Hyytymiskaskadissa ulkoista tai sisäistä reittiä pitkin aktivoitu hyytymistekijä X pystyy pilkkomaan haava-alueella protrombiinin trombiiniksi, jota tarvitaan fibrinogeenin pilkkomiseen aktiiviseksi fibriiniksi (de Bont ja muut 2019). Aktiivinen fibriini muodostaa haavassa fibriiniverkon, joka sisältää liukenemattomia kuituja (Rodrigues ja muut 2019). Fibriiniverkko yhdistyy primaarisessa hemostaasissa muodostuneen verihyuuletulpan kanssa, jolloin muodostuu verihyuuleista ja fibriinistä koostuva verihyytymä (engl. thrombus) (de Bont ja muut 2019; Martin 1997; Rodrigues ja muut 2019). Verihyytymä sisältää verihyuuleiden ja fibriinin lisäksi fibronektiiniä, vitronektiiniä ja trombospondiineja. Verihyuuleiden α IIb β 3-integriinin aktivaatio välittää verihyuuleiden sitoutumista fibrinogeeniin ja fibronektiiniin.

Verihyuuleet tuottavat verihyytymässä useita kasvutekijöitä, kuten PDGF:ää, transformoivaa kasvutekijää TGF β :aa (engl. transforming growth factor β) ja verisuonista peräisin olevaa VEGF:ää (engl. vascular endothelial growth factor) (Reinke ja Sorg 2012; Rodrigues ja muut 2019; Su ja Richmond 2015). Verihyytymä toimii varastona verihyuuleiden tuottamille sytokiineille ja kasvutekijöille (Martin 1997). Verihyytymä toimii scaffold-rakenteena haava-

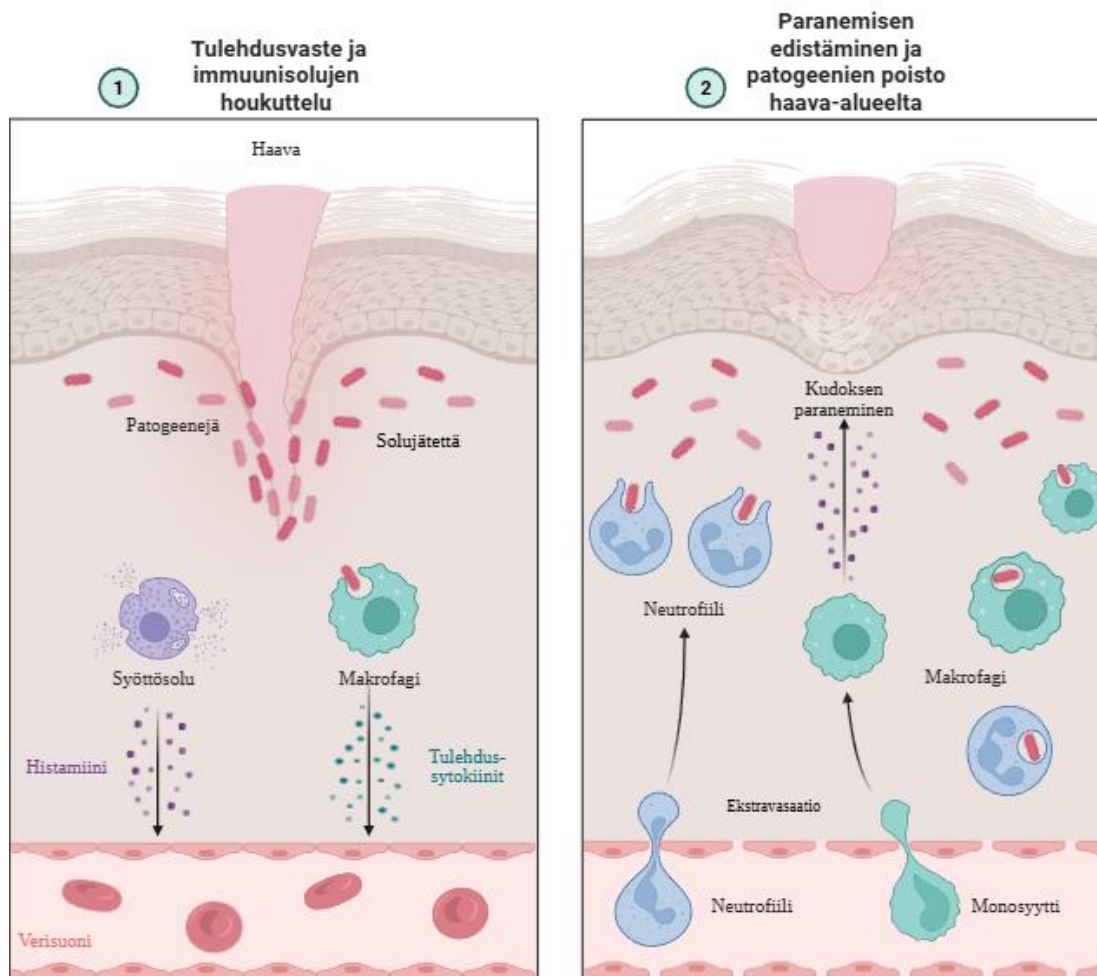
alueelle vaeltaville soluille. Verihiutaleiden tuottamat kasvutekijät houkuttelevat tulehdusvaiheessa tarvittavia tulehdussoluja (engl. inflammatory cells) haavaan. Verihyytymässä esiintyvät yhdisteet antavat alun haavan sulkemisprosessille aloittaessaan tulehdusvaihetta ja epitelisaatioon liittyvää kudostuotantoa.

2.2 Tulehdusvaihe

Tulehdusvaihe seuraa haavan paranemisessa hemostaasia ja aktivoituu sen aikana (Reinke ja Sorg 2012). Tulehdusvaihe voidaan jakaa kahteen vaiheeseen, jotka ovat aikainen vaihe ja lag-vaihe. Aikaisessa vaiheessa neutrofiilejä houkuttelee haava-alueelle. Lag-vaiheessa monosyytit saapuvat haava-alueelle ja muuntuvat aktiivisiksi makrofageiksi. Tulehdusvaihe on kestoltaan noin viikon mittainen (Su ja Richmond 2015).

Tulehdus on kehon synnynnäisen immunitietin reaktio haavaan ja tulehdussolujen, etenkin neutrofiilien, toiminta on tärkeää kehon tasapainotilan palauttamiselle (Su ja Richmond 2015). Tulehdusvaiheessa tulehdussolut työskentelevät sen eteen, että haava ei tulehtuisi ja että paraneminen etenisi seuraavaan vaiheeseen. Tulehdusvaiheeseen osallistuu immuunijärjestelmän soluja sekä synnynnäisestä että hankitusta immunitetista (Gurtner ja muut 2008).

Synnynnäiseen immunitettiin kuuluvat neutrofiilit ovat ensimmäinen solutyyppeistä, jotka houkuttelevat paikalle verenkierrosta ja ne saapuvat haava-alueelle jo minuuteissa (Martin 1997; Su ja Richmond 2015). Neutrofiilien määrä haavassa kasvaa nopeasti ja päivän kuluttua haavautumisesta 50 % haavan soluista on neutrofiilejä. Makrofageja taas ilmaantuu haava-alueelle 2-3 päivän kuluessa haavautumisesta (Reinke ja Sorg 2012; Rodrigues ja muut 2019). Niiden määrän kasvu alueella aiheutuu kudostuotantoa ja luuytimestä peräisin olevien makrofagiin määrän lisääntymisestä. Makrofagiin määrä haavassa on suurimmillaan kolmantena päivänä haavautumisesta ja määrä alkaa vähentyä viidentenä päivänä sen palautuessa perustilaan kymmenenteen päivään mennessä. Näiden lisäksi syöttösolut (engl. mast-cells) ja hankittuun immunitettiin kuuluvat T-lymfosyytit osallistuvat myös tulehdusvaiheeseen. Kuvassa 3 esitetään yksinkertaistettu esitys tulehdusvaiheesta.



Kuva 3. Tulehdusvaihe yksinkertaistettuna. 1. Tulehdusvasteen alussa syöttösolut erittävät verisuonia laajentavaa ja läpäisevyyttä lisäävää histamiinia, joka tehostaa immuunisolun pääsyä haava-alueelle. Kudosmakrofagit tuottavat tulehdussytokiineja, jotka yhdessä solujätteen DAMP-signaalin ja patogeeneiden PAMP-signaalin kanssa houkuttelevat immuunisoluja haavaan verisuonistosta. 2. Neutrofiilit ja monosyytit pääsevät haavaan ekstravasaatiolla läpäisemällä verisuonen. Haavassa neutrofiilit poistavat patogeeneja ja solujätettä fagosytoosilla. Monosyytit erikoistuvat haavassa makrofageiksi, jotka sitten fagosytoivat patogeenejä ja tuottavat paranemista edistäviä yhdisteitä, kuten sytokiineja.

Neutrofiilejä ei esiinny iholla normaalitilassa (Wilgus ja muut 2013). Haava-alueella esiintyykin erilaisia signaaleja, jotka vetävät neutrofiilejä puoleensa verenkierrosta (de Oliveira ja muut 2016). Neutrofiilit vaeltavat haavaan signaalien perässä, mutta kulkeutuvat haavaan hemostaasin aikana verenvuodon mukana myös passiivisesti (Peña ja Martin 2024). Signaaleja, jotka houkuttelevat tulehdussoluja haava-alueelle ovat vetyperoksidi, kemokiinit, DAMPit eli vaurioon liittyvät molekyyli-rakenteet ja patogeeneihin liittyvät rakenteet PAMPit (de Oliveira ja muut 2016; Su ja Richmond 2015). DAMPeihin kuuluvat muun muassa DNA, proteiinit, soluväliaineen komponentit, ATP ja virtsahappo.

Neutrofiilien ja makrofagien houkutteluun haava-alueelle osallistuu myös verihyytymässä olevat verihiihtaleet ja niiden vapauttamat kemokiinit (Su ja Richmond 2015). Myös

kudoksessa asuvien syöttösolujen (engl. resident mast-cells) tuottamat kemokiinit ja sytokiinit osallistuvat tulehdussolujen houkutteluun (Oskeritzian 2012). Syöttösolujen vapauttaessa tuottamaansa histamiinia se laajentaa haava-alueen verisuonia ja lisää verisuonten läpäisevyyttä, jolloin neutrofiilit ja makrofagit pääsevät siirtymään tehokkaasti haava-alueelle (Guth ja muut 2024). Syöttösolut osallistuvat haavan paranemiseen tuottamalla myös useita muita yhdisteitä, jotka edistävät paranemista.

Päästyään haava-alueelle neutrofiilien tärkein tehtävä on fagosytoida ja inaktivoida mikrobeja ja niiden osia (Brinkmann ja muut 2004; Su ja Richmond 2015). Neutrofiilit tappavat patogeenejä useilla eri menetelmillä. Tärkeimpiä ovat neutrofiilien tuottamat proteaasit, antimikrobiaaliset proteiinit ja reaktiiviset happilajit (engl. reactive oxygen species, ROS). Neutrofiilit säilövät näitä yhdisteitä tuottamissaan jyväsissä (engl. granules), joita ne vapauttavat degranulaatiossa (Wilgus ja muut 2013). Tämän lisäksi neutrofiilit muodostavat myös solunulkoisia ansoja (engl. neutrophil extracellular traps, NETs), jotka tuhoavat bakteereja, sieniä ja viruksia solunulkoisesti (Rodrigues ja muut 2019).

Makrofageja esiintyy kudoksissa ja niitä myös erikoistuu haavassa monosyyteistä (Willenborg ja muut 2022). Monosyytit partioivat verisuonistossa ja ne voivat vaurion yhteydessä siirtyä nopeasti haava-alueelle ja erikoistua makrofageiksi. Monosyyttien rekrytointi haavaan perustuu komplementtisysteemin aktivaatioon ja useiden yhdisteiden, kuten kemokiinien, kasvutekijöiden ja sytokiinien, vapautumiseen haava-alueella. Verestä peräisin olevien monosyyttien on todettu olevan enemmän tulehdusta edistäviä kuin kudonmakrofagien. Erikoistuneita makrofageja esiintyy haavan paranemisessa kahta fenotyyppiä: M1:tä ja M2:ta (Cioce ja muut 2024; Willenborg ja muut 2022). M1:set eli niin kutsutut klassisesti aktivoituneet makrofagit ovat tulehdusta edistäviä ja tulehdusvaiheessa makrofagit ovat pääasiassa M1-tyyppiä haavan DAMP- ja PAMP-molekyylien takia.

M1-makrofagit tuottavat ja erittävät matriksin metalloproteinaaseja (engl. matrix metalloproteinase MMP), jotka hajottavat soluväliainetta ja verihyytymän fibriiniä, edistäen makrofagien siirtymistä haavaan (Cioce ja muut 2024). Soluväliaineen hajottaminen edistää myös yhä enemmän tulehdustilaa, sillä soluväliaineen palaset toimivat haavassa DAMP-signaaleina. M1-makrofagit tukevat tulehdusreaktiota vapauttamalla sytokiineja, kuten interleukiini (IL)-1 β :tä ja tuumorinekroositekijä- α :aa (engl. tumor necrosis factor α , TNF- α), jotka estävät patogeeneiden leviämistä ja aktivoivat hankittua immuniteettia (Cioce ja muut

2024; Willenborg ja muut 2022). Makrofagien tärkein tehtävä tulehdusvaiheessa on kuitenkin fagosytoida patogeenejä fagosomeihin, joissa patogeenit tapetaan ROSien avulla.

Tulehdusvaiheeseen T-lymfosyyteistä osallistuu tyypin 1 T-auttajasoluja (engl. type 1 helper T cells, Th1) ja tyypin 2 T-auttajasoluja (engl. type 2 helper T cells, Th2), jotka kummatkin ovat CD4 positiivisia (Short ja muut 2022). Th1:set tuottavat sytokiineja, jotka säätelevät sekä synnynnäistä että hankittua immuniteettivastetta haavan paranemisessa. Th1:ten pääasiallinen tehtävä on ohjata makrofagien polarisaatiota M1-fenotyyppiin tuottamalla interferoni- γ : aa. Th2:set tuottavat IL-4:ta ja IL-13:ta, jotka lieventävät tulehdusta. Tulehdusvasteeseen osallistuvat myös tyypin 17 T-auttajasolut (engl. type 17 helper T cells, Th17), jotka houkuttelevat lisää neutrofiileja haava-alueelle. Sääteelijä T-solut (engl. regulatory CD4 T-cells, Treg) osallistuvat Th2:sten rinnalla tulehduksen lieventämiseen (engl. resolution) ja ohjaavat siirtymää tulehdusvaiheesta proliferaatiovaiheeseen (Zaiss ja muut 2019).

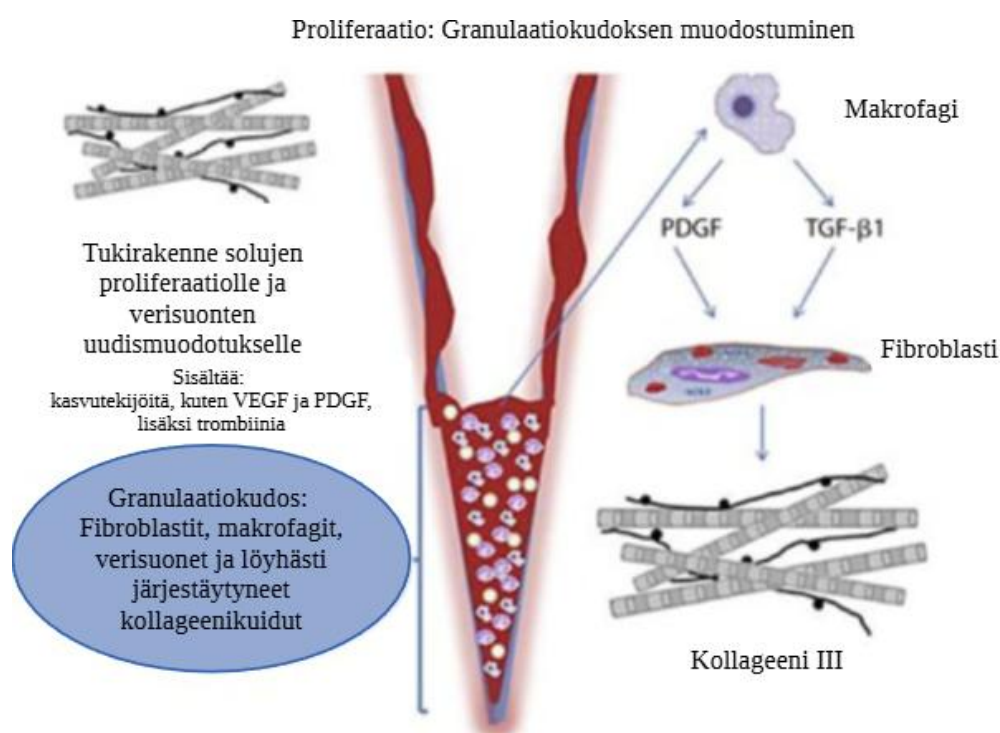
Tulehdussolujen tehtävä tulehdusvaiheessa ei ole toimia ainoastaan antimikrobialisina tekijöinä, vaan ne toimivat myös tulehduksen lieventämisen ja paranemisen etenemisen edistäjinä (Short ja muut 2022). Neutrofiilien määrän vähentyminen tulehdusvaiheen lopulla onkin erityisen tärkeää, sillä siitä alkaa tulehduksen lieventyminen (Rodrigues ja muut 2019). Neutrofiilien vähentymisen haava-alueelta aloittaa solujen apoptoosi tai nekroosi, jota seuraa efferosytoosi, jossa makrofagi nielaisee neutrofiilin sisäänsä. Neutrofiilien poistumisen isäksi makrofagien fenotyypin muutos M1-tyypistä tulehdusta lieventävään M2:een on kriittistä paranemisen etenemiselle (Cioce ja muut 2024). Immuunisolujen muuta toimintaa ja ominaisuuksia haavan paranemisessa käsitellään yksityiskohtaisemmin luvussa 3.

2.3 Proliferaatio

2.3.1 Granulaatiokudoksen muodostuminen

Proliferaatiovaihe alkaa 3-10 päivän kuluessa haavautumisesta (Reinke ja Sorg 2012). Vaihe keskittyy haavan pinnan peittämiseen, granulaatiokudoksen muodostukseen ja verisuonten palauttamiseen haava-alueelle. Proliferaation aikana tapahtuvat prosessit eivät tapahdu täysin erillään toisistaan vaan ovat ajallisesti päällekkäisiä, ja niitä säätelee useat samat tekijät. Uuden epiteelin muodostuminen haavan pintaan vaatii, että haavautumisessa muodostunut vaurio täytyy ensin korvata granulaatiokudoksella (Sorg ja muut 2016). Tämän takia proliferaation alussa haava-alue täytetään pohjalta ylöspäin kokonaan granulaatiokudoksella (Tottoli ja muut 2020).

Granulaatiokudoksen muodostumisessa hemostaasin aikana muodostunut, fibriinistä ja verihiutaleista koostuva, verihyytymä korvataan muilla yhdisteillä (Reinke ja Sorg 2012; Rodrigues ja muut 2019). Granulaatiokudoksen muodostukseen osallistuu useita solutyyppejä, joista fibroblastit on merkittävimpiä (Reinke ja Sorg 2012; Sorg ja muut 2016; Tottoli ja muut 2020). Muodostuva granulaatiokudos koostuu fibroblastien lisäksi makrofageista, verisuonista ja löyhästä soluväliaineesta, joka sisältää kollageenia, fibronectiiniä, glykoproteiineja ja hyaluronihappoa. Kudoksen muodostuksen aikana fibroblastit ovat vastuussa kollageenisäikeiden muodostuksesta ja soluväliaineen komponenttien tuottamisesta. Makrofagit taas erittävät jatkuvasti kasvutekijöitä, jotka aktivoivat granulaatiokudoksen muodostusta ja joita tarvitaan sidekudoksen muodostukseen (Fernandez-Guarino ja muut 2024; Singer ja Clark 1999). Angiogeneesissä muodostuvat verisuonet tuovat happea ja ravinteita granulaatiokudosta muodostaville soluille. Kuvassa 4 esitetään granulaatiokudoksen muodostus fibroblastien toimesta, granulaatiokudoksen sisältämät komponentit ja sen tehtävä.



Kuva 4. Granulaatiokudoksen muodostavat haavassa fibroblastit, jotka aktivoituvat makrofagien tuottamien yhdisteiden vaikutuksesta. Fibroblastit tuottavat haavaan tyypin III kollageenia. Fibroblastien lisäksi granulaatiokudos sisältää makrofageja, runsaasti verisuonia ja löyhästi järjestäytyneitä kollageeneja. Kudoksen tehtävä haavan paranemisessa on toimia tukirakenteena haavan jakautuville soluille ja uusien verisuonten muodotukselle. Se on lisäksi säilytyspaikka yhdisteille, kuten kasvutekijöille. Kuva muokattu (Reinke ja Sorg 2012)

Granulaatiokudoksen muodostuminen alkaa haava-alueen ääreisalueilta ja kudoksen kasvaessa etenee kohti keskustaa (Tonnesen ja muut 2000). Verihiutaleista peräisin oleva

kasvutekijä PDGF houkuttelee fibroblasteja ja makrofageja haavaan sekä aktivoi haava- aluetta ympäröivästä kudoksesta peräisin olevia fibroblasteja jakaantumaan reaktiona haavautumiseen (Singer ja Clark 1999; Sorg ja muut 2016). Solujen pääseminen kiinteään verihyytymään voi vaatia proteolyytisiä entsyymejä, jotka pilkkovat reitin solujen siirtymistä varten. Houkuttelun lisäksi PDGF stimuloi fibroblasteja tuottamaan soluväliainetta aloittaen granulaatiokudoksen muodostamisen. Aktivoituneet kudoksen fibroblastit siirtyvät haavaan vasta noin 4 päivää haavautumisen jälkeen ja alkavat tuottaa runsaasti kollageenia sisältävää soluväliainetta (Martin 1997). PDGF:n lisäksi fibroblasteja aktivoivat muut kasvutekijät, kuten TGF. Fibroblastien tuottama soluväliaine korvaa haavassa olevan fibriniä ja verihyytymän sisältävän verihyytymän.

Kun laaja kollageenia sisältävä soluväliaine on luotu haavaan, fibroblastien kollageenin tuotanto lakkaa (Singer ja Clark 1999). Tässä vaiheessa osa fibroblasteista muuttuu myofibroblasteiksi signaalien, kuten TGF- β 1:sen ja mekaanisten merkkien, jotka liittyvät voimiin, jotka vastustavat haavan supistumista, ansiosta (Martin 1997; Singer ja Clark 1999). Myofibroblastit ekspressoivat sileiden lihassolujen aktiinia, joka luo vahvoja supistumisvoimia haavaan. Myofibroblastien ilmentyminen haavassa merkitsee granulaatiokudoksen tiivistämistä ja haavan supistumista. Uuden kudoksen muodostuminen päättyy lopullisesti, kun kypsyvien fibroblastien määrä vähenee niiden muuntuessa myofibroblasteiksi ja solut kuolevat apoptoosiin (Reinke ja Sorg 2012).

Granulaatiokudos saa nimensä rakeisesta ulkonäöstään, jonka siinä olevat useat verisuonikanavat (engl. capillaries) aiheuttavat (Martin 1997; Singer ja Clark 1999). Kudos sisältää paljon soluja, jotka ovat kukin vastuussa omasta osastaan haavan paranemisessa (Reinke ja Sorg 2012; Tottoli ja muut 2020). Granulaatiokudokselle tunnusomaista on sen punaisuus, joka johtuu verisuonten uudismuodostuksessa muodostuvista verisuonista (Reinke ja Sorg 2012). Kudos on myös herkkää ja siksi vaurioituu helposti. Granulaatiokudoksen tehtävä on toimia scaffold-rakenteena eli tukirankana muille haavaan siirtyville soluille ja komponenteille (Rodrigues ja muut 2019). Muodostettu granulaatiokudos korvataan kypsymisvaiheessa arpikudoksella (Fernández-Guarino ja muut 2023; Singer ja Clark 1999).

2.3.2 Eitelisaatio

Eitelisaatio kuvaa prosessia, jossa haavan iho päällystetään uudella eitelillä (Rousselle ja muut 2019). Haavaan muodostettu granulaatiokudos on, rakenteeltaan oikeanlainen, soluväliaine, joka tukee ja mahdollistaa eitelisaatioon osallistuvien solujen liikkumisen ja

etenemisen haava-alueella (Reinke ja Sorg 2012; Sorg ja muut 2016). Epitelisaatiota stimuloi useat haavasta tulevat signaalit, esimerkiksi makrofagien tuottama typpioksidi sekä sytokiinit ja useiden solutyypin tuottamat kasvutekijät (Cioce ja muut 2024; Rousselle ja muut 2019).

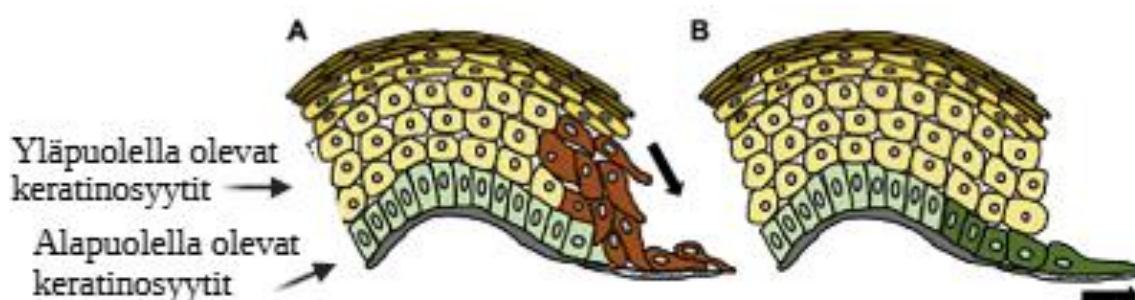
Haavan epitelisaatio alkaa haavan reuna-alueilta ja etenee kohti haavan keskustaa (Reinke ja Sorg 2012; Rousselle ja muut 2019). Solut, jotka osallistuvat epitelisaatioon vaihtelevat haavan vakavuuden mukaan. Pintahaavoissa (engl. partial-thickness wound) prosessiin osallistuu enimmäkseen kantasoluja ihon hiki- ja talirauhasista sekä karvatupista. Tyvikalvon kantasolut interfollikulaarisesta orvaskedestä (engl. interfollicular epidermis) osallistuvat prosessiin tällöin vähemmän. Syvissä haavoissa (engl. full-thickness wound) karvatupet sekä hiki- ja talirauhaset tuhoutuvat, jolloin epitelisaatio tapahtuu täysin haavan reunojen interfollikulaarisen orvaskeden soluista.

Epitelisaatioon lukeutuu useita soluvälitteisiä ja molekulaarisia prosesseja, jotka vaaditaan tulokselliseen epitelisaation (Rousselle ja muut 2019). Näitä prosesseja ovat väliaikaisen haavapedin (engl. provisional wound bed matrix) muodostuminen, orvaskeden keratinosyyttien kulkeutuminen haavan reuna-alueelta haavaan ja niiden keratinosyyttien proliferaatio, jotka tarjoavat ravinteita etenevällä orvaskeden solukolle (engl. epidermal tongue). Epitelisaatioon liittyy myös uuden epiteelin kerrosten muodostuminen ja erikoistuminen, tyvikalvon uudelleen muodostaminen ja tiettyjen erikoistuneiden solujen uudistuminen. Onnistunut orvaskeden uudistuminen on riippuvaista orvaskesi-verinahkaliitoksen (engl. epidermis-dermis junction) toiminnasta, sillä se liittää orvaskeden verinahkaan.

Keratinosyytit ovat tärkeimpiä soluja, jotka osallistuvat epitelisaatioon (Rousselle ja muut 2019). Ne aktivoituvat ihon vauriotuessa. Aktivoituessaan keratinosyytit muuttavat fenotyyppiään muiden keratinosyyttien ja ihon solujen tuottamien kasvutekijöiden, kemokiinien ja sytokiinien vaikutuksesta. Keratinosyytit siirtyvät haavaan polymerisoimalla solun tukirangan aktiinkuituja (engl. cytoskeletal actin fibers) kasvannaisissaan (engl. outgrowth) muodostaen kiinnikkeitä. Keratinosyyttien aktivaation valmistaa fibroblastien tuottama TGF- β , joka indusoi kahden keratiinityypin, K5:sen ja K14:ta, ilmentymisen ja keratinosyyttien muuttumisen perusfenotyyppiinsä (engl. basal phenotype). Aktivoidut keratinosyytit jakaantuvat aktiivisesti ja siirtyvät paikasta toiseen. Keratinosyyttien proliferaation säätelyssä epitelisaation aikana olennaisessa roolissa on kasvutekijöiden, soluväliaineen ja integriinien yhteistoiminta. Haava-alueella siirtyvät aktivoidut keratinosyytit

tuottavat MMP:itä, jotka hajottavat olemassa olevaa orvaskesi-verinahka -liitosta mahdollistaen keratinosyyttien kulkeutumisen haavan yli (Rousselle ja muut 2019). Haavassa keratinosyytit ovat kosketuksissa väliaikaisen soluväliaineen, hemostaasin aikana muodostetun hyytymän, kanssa. Hyytymä koostuu pääasiassa fibriinistä, fibronektiinistä, vitronektiinistä ja verihiutaleista (Martin 1997; Rousselle ja muut 2019).

Epitelisaatioprosessille on esitetty useita malleja (Rousselle ja muut 2019; Sorg ja muut 2016). Ensimmäinen malli oli pukkiihyppymenetelmä (engl. leapfrogging), jossa keratinosyytit eli niin sanotut hyppivät solut kaatuvat toistensa päälle ja haavapedin ylle, ilman tarkkaa siirtymisaktiivisuutta. Etenevä orvaskeden solukko muodostuu rivistä haavan viereisiä keratinosyyttejä. Aktivoituttuaan keratinosyytit etenevät kielen ja toistensa yli yksitellen levitäkseen koko haavan alueelle. Kierintämallissa (engl. rolling) yläpuolella olevat siirtyvät keratinosyytit (engl. suprabasal keratinocytes) kierivät alempien (engl. basal keratinocytes) johtajasolujen yli ja erikoistuvat muodostaakseen uusia johtavia soluja, jotka etenevät yhtenäisenä levynä etenevänä orvaskeden solukkona. Liukumismallissa (engl. sliding) tyvikalvon keratinosyytit liikkuvat kokonaisuutena ryhmänä ja yllä olevat pintasolut tulevat mukana passiivisesti. Lamellipodioita eli ulokkeita hyödyntävässä ryömintämallissa (engl. lamellipodial crawling) johtava rivi aktivoituja keratinosyyttejä vetää muita keratinosyyttejä ulos haavan verihyytymästä ja eteenpäin haavapedin yli (Sorg ja muut 2016). Uudelleenjärjestäytymismallissa (engl. shuffling) johtavan rivin keratinosyytit eivät siirry keskushakuisesti kohti haavan keskustaa, vaan solut muuttavat muotoaan, löyhentävät solusoluvuorovaikutuksiaan, järjestäytyvät uudelleen ja poistuvat johtavasta rivistä. Kuvassa 5 havainnollistetaan epitelisaation kierintä- ja liukumismallia



Kuva 5. Epitelisaation kierintä- ja liukumismallit. (A) Kierintämallissa aktivoidut (oranssit) yläpuolella olevat keratinosyytit kierivät alempien solujen yli ja erikoistuvat uusiksi johtajasoluiksi. (B) Liukumismallissa aktivoidut (vihreät) alapuolella olevat keratinosyytit liikkuvat eteenpäin yhtenäisenä ryhmänä ja yläpuolella olevat solut tulevat mukana passiivisesti. Kuva muokattu (Rousselle ja muut 2019)

Kun uusi epiteeli on peittänyt koko haavan, kosketusinhibitio pysäyttää keratinosyyttien siirtymisen haavassa ja epitelisaatio on valmis (Sorg ja muut 2016). Epiteelien liittäminen toisiinsa aloitetaan ylhäältä edeten kohti haavan pohjaa, jolloin varmistetaan haavan nopea sulkeutuminen ja siten estetään voimakkaampaa nestehukkaa ja tulehdusta muodostumasta. Uusi muodostettu epiteeli liitetään vanhaan vetoketjun lailla (Reinke ja Sorg 2012; Rousselle ja muut 2019). Uuden epiteelin endoteelisolujen filopodiossa eli ulokkeissa olevat aktiinikuidut pilkotaan. Epiteelien kohtaamisalueella filopodien tilalle muodostetaan solujen välisiä sitoutumisia (engl. intercellular adherence contact), jotka liittävät epiteelit toisiinsa (Cioce ja muut 2024; Rousselle ja muut 2019). Orvaskesi-verinahka-liitoksen proteiinit ilmenevät haavassa uudelleen, kun epitelisaatio on valmis. Proteiinit liittävät orvaskeden ja verinahan toisiinsa aloittaen haavan reunoilta edeten kohti haavan keskustaa. Epitelisaation lopputuloksena muodostuu ohut epiteeli, joka peittää koko haava-alueen.

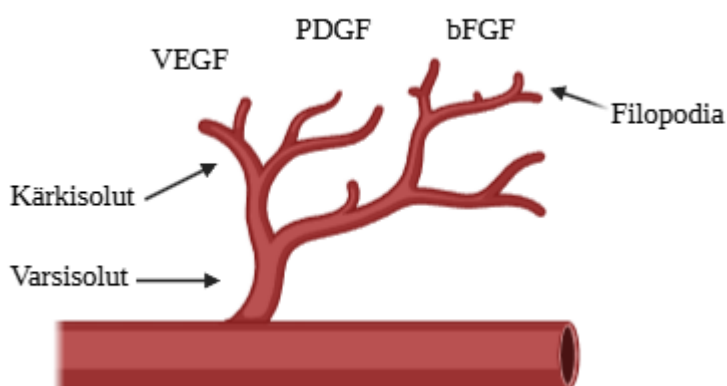
2.3.3 Verisuonten uudismuodostus

Angiogeneesi eli verisuonten uudismuodostus on yksi merkittävistä vaiheista haavan paranemisessa (Reinke ja Sorg 2012; Tonnesen ja muut 2000). Useista eri solutyypeistä erittyvät kasvutekijät, kuten VEGF, PDGF ja bFGF, ovat merkittäviä verisuonten uudismuodostuksen alullepanijoita. Prosessi on monimutkainen kaskadi soluvälitteisiä ja molekulaarisia tapahtumia, jotka mahdollistavat vaurioituneen haavapedin yhdistymisen takaisin ravinteita sisältävään verenkiertoon. Uusien verisuonten muodostusta tarvitaan haavan paranemisessa, jotta ravinteita ja happea saadaan haava-alueelle (Gurtner ja muut 2008). Vain hapen läsnä ollessa proliferaatio ja uuden kudoksen luominen on mahdollista.

Verisuonten uudismuodostuksesta ovat vastuussa endoteelisolut (Rodrigues ja muut 2019). Endoteelisolut ottavat prosessissa roolin, joka kärkisoluna (engl. tip cells) tai varisoluna (engl. stalk cells). Kärkisolut ulottavat filopodioitaan kohti angiogeneesiä edistäviä kasvutekijöitä, kuten VEGF:ää ja PDGF:ää. Solut reagoivat kasvutekijöihin pohjautuvaan negatiiviseen tai positiiviseen ohjaukseen, jolla varmistetaan uusien verisuonten muodostuksen tarkka hallinta ja säätely. Kärkisolut vastaavat verisuonikanavien pitenemisestä. Varsisolujen tehtävä on seurata kärkisoluja ja ylläpitää olemassa olevaa verisuonistoa ja sen kuntoa.

Jotta verisuonten uudismuodostus voi tapahtua, endoteelisolujen täytyy ensin aktivoitua (Rodrigues ja muut 2019). Vähähappisissa haavan olosuhteissa endoteelisolut reagoivat hapenpuutteesta vastaaviin kasvutekijöihin kuten VEGF:ään. Solut aktivoituvat, kun ne

reagoivat viereisten solujen tuottamiin kasvutekijöihin. Kasvutekijöiden sitoutuminen reseptoreihinsa verisuonten endoteelisoluissa aktivoi solunsisäisiä signalointikaskadeja (Reinke ja Sorg 2012). Aktivoidut endoteelisolut erittävät sitten proteolyttisiä entsyymejä, jotka hajottavat soluväliainetta granulaatiokudoksessa ja tyvikalvo pilkkoutuu (Reinke ja Sorg 2012; Tonnesen ja muut 2000). Soluväliaineen ja tyvikalvon hajoaminen entsyymien takia mahdollistaa aktivoituneiden endoteelisolujen proliferaation ja siirtymisen haava-alueelle (Rodrigues ja muut 2019; Tonnesen ja muut 2000). Verisuonten uudismuodostusta voidaan prosessina kuvailla siten, että uusia verisuonia muodostuu vanhoista olemassa olevista verisuonista (engl. sprouting angiogenesis). Kuvassa 6 havainnollistetaan verisuonten uudismuodostusta.



Kuva 6. Verisuonten uudismuodostus. Varsisolut ylläpitävät yhteyttä olemassa olevaan verisuonistoon. Kärkisolut ulottavat filopodioitaan kohti kasvutekijöitä ja pidentävät verisuonikanavia muodostaen uusia verisuonia.

Verisuonten uudismuodostus alkaa endoteelisolujen versoamisella (engl. sprouting) vanhoista verisuonista (Reinke ja Sorg 2012; Rodrigues ja muut 2019; Tonnesen ja muut 2000).

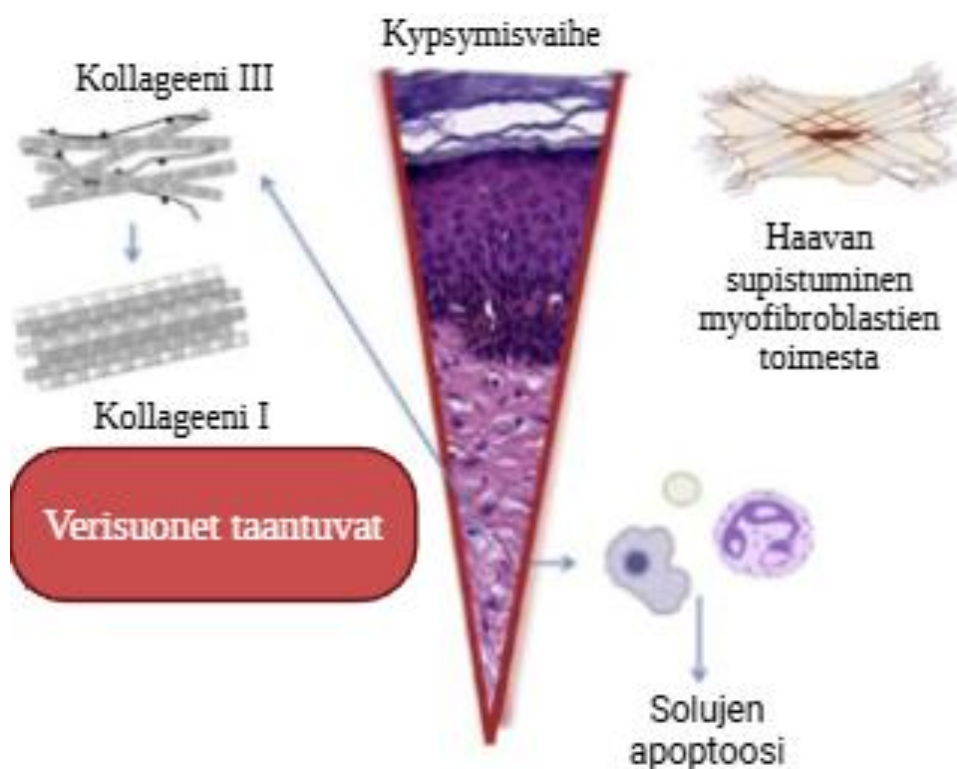
Vastamuodostuneet verisuoniversot muodostavat pienikokoisia putkimaisia kanavia. Kanavat pitenevät muodostaen uuden verkoston haava-alueelle. Pidetessään kanavat muodostavat solu-solu-liitoksia vanhojen ja uusien verisuonten välille. Kun uudet kanavat yhdistyvät, ne muodostavat verisuonirenkaan, jossa suonet erikoistuvat valtimoiksi ja laskimoiksi.

Verenkierron alkaminen uusissa suonissa valmistaa verisuonten uudismuodostusprosessin.

2.4 Kypsymisvaihe

Kypsymisvaihe on haavan paranemisen viimeinen, mutta pisin vaihe, jonka pituus vaihtelee useasta kuukaudesta vuoteen (Gurtner ja muut 2008; Reinke ja Sorg 2012). Vaihe alkaa noin 21 päivää haavautumisen jälkeen. Kypsymisvaihe määrittää tapahtuuko arpeutuminen vai

uusiutuuko haava (Rodrigues ja muut 2019). Kypsymisvaiheessa haavan kudoksesta korvataan kollageenia sisältävällä arvella (Sorg ja muut 2016). Kypsymisvaiheessa kasvutekijä TGF- β aktivoi kollageenin synteesiä, vähentää fibroblastien aiheuttamaa soluväliaineen hajotusta, lisäksi edistää haavaan kulkeutumista ja fibroosia. Kypsymisvaiheelle ominaisia tapahtumia ovat kollageenin muokkaus ja haavan supistuminen (Fernandez-Guarino ja muut 2024). Kuvassa 7 esitetään kypsymisvaiheen olennaisimmat tapahtumat.



Kuva 7. Kypsymisvaihe. Kypsymisvaiheen aikana granulaatiokudoksen tyypin III kollageeni muokataan tyypin I kollageeniksi. Vaiheen aikana haavan angiogeneettinen prosessi häviää ja siinä olevat verisuonet taantuvat. Haavassa olevat myofibroblastit supistavat haavaa kiinnittymällä haavassa kollageeniin samalla pienentäen haavan pinta-alaa. Kypsymisen aikana haavan solut kuolevat apoptoosilla, koska täysin kypsä haava on soluton ja verisuoneton. Kuva muokattu (Reinke ja Sorg 2012)

Kypsymisvaiheen aikana osa proliferaatiovaiheessa muodostetuista verisuonista taantuu ja angiogeneettinen prosessi häviää (Reinke ja Sorg 2012; Rodrigues ja muut 2019). Tällöin verenkierto haavaan vähenee. Kypsymisen aikana soluväliaineen koostumusta palautetaan normaaliin. MMP:eillä ja niiden inhibiittoreilla on huomattava rooli kypsymisvaiheessa (Fernández-Guarino ja muut 2023). MMP:iden toiminnan seurauksena soluväliaineen tuotto vähenee ja väliainetta muokataan. Kypsymisvaiheen yhteydessä granulaatiokudoksesta puuttuvaa ihon joustavuudesta vastaavaa elastiinia muodostuu haava-alueelle.

Tärkeimpänä osana kypsyemisvaihetta on granulaatiokudoksen muuttaminen arpikudokseksi (Reinke ja Sorg 2012; Tottoli ja muut 2020). Granulaatiokudoksen soluväliaine koostuu pääasiassa tyypin III kollageenista, joka korvataan kypsyemisvaiheessa vahvemmallalla tyypin I kollageenilla. Fibroblastien, makrofagiin ja endoteelisolujen erittämät MMP:t muuttavat kollageenin muotoa ja myös vahvistavat haavassa olevaa kudosta (Gurtner ja muut 2008).

Haavan supistuminen kuuluu kypsyemisvaiheeseen (Fernández-Guarino ja muut 2023; Tottoli ja muut 2020). Granulaatiokudoksessa esiintyvät myofibroblastit osallistuvat haavan supistumismekanismiin. Myofibroblastit erikoistuvat fibroblasteista haavassa ja ne säätelevät haavan kypsymistä ja supistumista omaksumalla supistumiskykyisen fenotyypin ja vapauttamalla soluväliaineen molekyylejä. Supistuminen aiheutuu myofibroblastien kiinnittymisestä kollageeniin ja se edistää haavan paranemista. Supistuminen auttaa myös pienentämään haavan pinta-alaa (Reinke ja Sorg 2012).

Kypsyemisessä muodostunut arpikudos ei kuitenkaan koskaan enää saavuta vaurioitumattoman ihon ominaisuuksia (Gurtner ja muut 2008). Vaurioituneen ihon karvatuppia, hiki- ja talirauhasia ei saada palautettua ihoon haavautumisen jälkeen (Reinke ja Sorg 2012; Sorg ja muut 2016). Arpikudoksen orvaskesi eroaa ehjästä ihosta. Siitä puuttuu osasia, rete-tappeja (engl. rete-pegs), jotka ovat normaalisti vastuussa orvaskesi-verinahka-liitoksesta. Arvessa kollageenikuidut ovat tiukasti pakattuja toisin kuin normaalissa ihossa, jossa ne esiintyvät verkkomaisessa rakenteessa (Sorg ja muut 2016). Arven kollageeni esiintyy pienissä samansuuntaisissa nipuissa (Tottoli ja muut 2020). Arvet sisältävät poikkeuksellisen paljon myös muita soluväliaineen molekyylejä, kuten fibronektiinia ja laminiinia (Mathew-Steiner ja muut 2021).

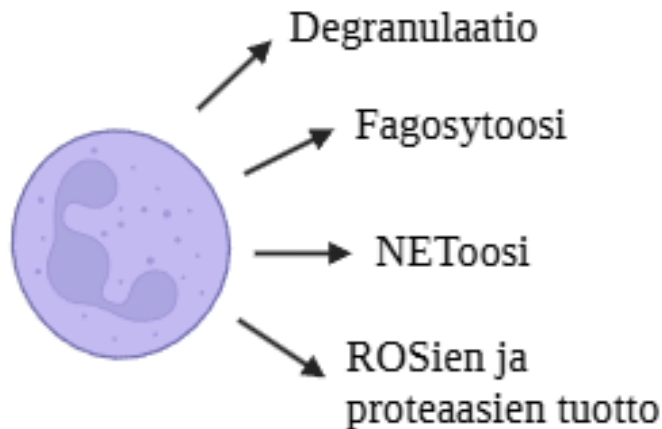
Kypsyemisvaiheen aikana haavan iho saa takaisin osan vahvuudestaan (Mathew-Steiner ja muut 2021). Kollageenin määrä ja tyyppi määrittävät ihon vahvuuden. Arpi on aluksi punainen, mutta punaisuus vähenee vähitellen, kun angiogeenisissä muodostunut verisuonisto taantuu (Sorg ja muut 2016). Täysin kypsynyt haava on sekä verisuoneton että soluton (Reinke ja Sorg 2012). Täysin kypsynyt arpi on ulkonäöllisesti hypopigmentoitunut eli ihon pigmenttiä on vähemmän kuin ympäröivässä ihossa (Sorg ja muut 2016). Arpi voi muuttua hyperpigmentoituneeksi, jos arpi altistuu auringon säteilylle runsaasti. Arvilla on sekä rakenteellisia että koostumuksellisia eroavaisuuksia (Mathew-Steiner ja muut 2021). Erilaisia arpia, keloideja ja hypertrofisia arpia, käsitellään laajemmin luvussa 4.

3 Immuunisolujen tehtävät paranemisessa

3.1 Neutrofiilit

Viikon kestävässä tulehdusvaiheessa paljon immuunisoluja siirtyy haava-alueelle, joista neutrofiilit ovat ensimmäisiä (Su ja Richmond 2015). Neutrofiilit siirtyvät verenkierrosta haava-alueelle ekstravasaatiolla. Ekstravasaation vaiheisiin kuuluvat hidas pyöriminen, kiinnittymisen vahventaminen, verisuonensisäinen ryömintä, vaellus solujen välisesti ja solujen läpi sekä vaellus tyvikalvon läpi haava-alueelle. Neutrofiilien houkuttelu tapahtuu pääasiassa kolmessa vaiheessa (de Oliveira ja muut 2016). Aikaisessa neutrofiilien houkuttelussa neutrofiilejä houkutellaan haava-alueelle lyhytaikaisilla nekroottisista ja vaurioituneista soluista erittyvillä signaaleilla, DAMPeilla. Vahvistusvaiheessa neutrofiilit kulkeutuvat haava-alueelle pitkäaikaisten signaalien, kemokiinien ja lipidimediaattoreiden perässä. Neutrofiilit tunnistavat signaaleja yli 30 reseptorillaan. Niiden houkutteluun osallistuu lisäksi makrofagit, T-lymfosyytit ja aikaisin haavaan houkutelut neutrofiilit. Viimeisessä vaiheessa tapahtuu tulehduksen lieventyminen, joka saavutetaan neutrofiilien poistolla haava-alueelta. Poisto tapahtuu makrofagien toimesta tai käänteisellä vaelluksella.

Tulehdusvaiheessa neutrofiilit taistelevat patogeenejä vastaan useilla strategioilla, joka on neutrofiilien pääasiallinen rooli haavan paranemisessa (de Oliveira ja muut 2016; Reinke ja Sorg 2012; Su ja Richmond 2015). Neutrofiilit fagosytoivat patogeenejä, vapauttavat ROSeja, degranuloituvat ja vapauttavat NETsejä estääkseen tulehdusta. Fagosytoosissa patogeenin tappaminen tapahtuu solun sisällä, fagosomissa, proteaasien, ROSien tai antimikrobiaalisten proteiinien vaikutuksesta (Brinkmann ja muut 2004; Kolaczowska ja Kubes 2013). Neutrofiilien antimikrobiaalisia proteiineja ovat esimerkiksi lysosyymi, katepsiini ja defensiinit. Degranulaatiossa taas neutrofiilit vapauttavat solunsisäisten jyvästen sisällön solun ulkopuolelle (Wilgus ja muut 2013). Neutrofiileistä on tunnistettu ainakin kolmenlaisia jyväsiä: primaarisia, sekundaarisia ja tertiäärisiä. Jyväset vapautetaan soluista eri aikoina ja ne sisältävät eri yhdisteitä. Patogeenien tappamiseen lisäksi neutrofiilit myös poistavat haava-alueelta vaurioitunutta kudosta (Su ja Richmond 2015). Neutrofiilit lisäksi valmistelevat kudosta proliferaatiota varten vapauttamalla VEGF:ää ja proteolyttisiä entsyymejä, jotka pilkkovat soluväliainetta. Neutrofiilien tuottamat yhdisteet voivat kuitenkin aiheuttaa haittavaikutuksena kudovauriota, jonka takia neutrofiilien pitkittynyt oleskelu haava-alueella voi johtaa kroonisiin haavoihin. Kuvassa 8 on kootusti neutrofiilien tärkeimpiä toimintamekanismeja haavan paranemisessa.



Kuva 8. Neutrofiilien toiminta haavan paranemisen tulehdusvaiheessa. Neutrofiilit vapauttavat degranulaatioissa jyväsissä säilytettyjä ja etukäteen tuotettuja yhdisteitä, kuten antimikrobiaalisia yhdisteitä. Neutrofiilit fagosytoivat patogeenejä ja haava-alueella esiintyvää solujätettä. NEToosissa neutrofiilit vapauttavat tuottamiaan neutrofiilien solunulkoisia ansoja eli NETsejä, joiden tehtävä on sitoa ja tappaa patogeenejä. Neutrofiilien tuottamat ROSit ja proteaasit osallistuvat patogeeneiden eliminoimiseen ja proteaasit lisäksi pilkkovat soluväliainetta haava-alueella.

NETsit ovat yksi neutrofiilien keino taistella patogeenejä vastaan (de Oliveira ja muut 2016).

NETsit ovat solunulkoisia ansoja, jotka koostuvat DNA-elementistä, johon histonit ja entsyymit, kuten elastaasi ja myeloperoksidaasi, kiinnittyvät vapautuessaan neutrofiilien jyväsistä (Brinkmann ja muut 2004; Kolaczowska ja Kubes 2013). Aktivoidut neutrofiilit muodostavat NETsejä aktiivisesti ja rakenteet vapautuvat NEToosissa neutrofiileistä.

NETsien tehtävä on sitoa ja inaktivoida bakteereja proteaaseilla, antimikrobiaalisilla proteiineilla ja ROS:eilla.

Neutrofiilien poistuminen haava-alueelta alkaa kun apoptoottiset tai nekroottiset neutrofiilit poistuvat haava-alueelta makrofagien efferosytoimina (de Oliveira ja muut 2016; Su ja Richmond 2015). Useat neutrofiilien erittämät löydä minut – molekyylit (engl. find-me-molecules) houkuttelevat makrofagit neutrofiilien luo. Makrofagien tuottamat MMP:t pilkkovat myös neutrofiilejä houkuttelevia kemokiineja, jolloin neutrofiilejä ei siirry haavaan niin tehokkaasti ja niiden määrä siellä vähenee. On myös esitetty, että osa neutrofiileistä poistuu haavasta ja palautuu verenkiertoon käänteisen vaelluksen mekanismilla.

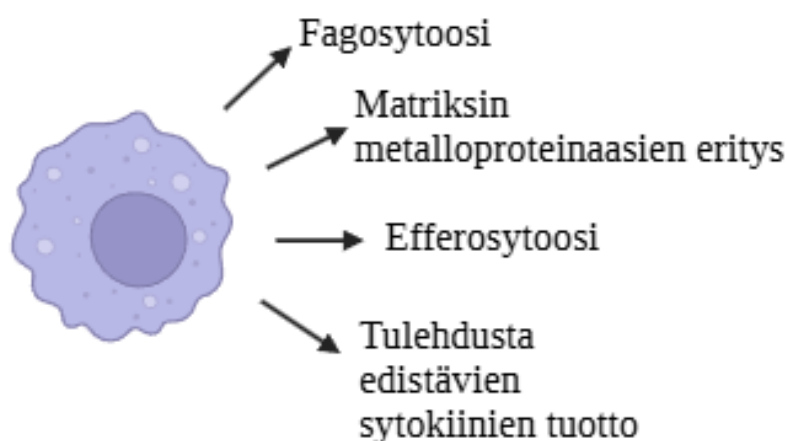
3.2 Makrofagit

Makrofageja esiintyy haavan paranemisessa kudismakrofageina ja makrofageja kypsyy verenkierrosta houkutellessa monosyyteistä haavautumisen jälkeen (Willenborg ja muut 2022). Kudismakrofageja löytyy sekä perustilassa olevista että tulehtuneista kudoksista. Verestä houkutellessa monosyyttejä kutsutaan usein tulehduksellisiksi, sillä ne houkuttelevat

nopeasti tulehtuneisiin kudoksiin. Verisuonistossa partioivien monosyyttien tehtävä normaalitilassa on ylläpitää verisuoniston kuntoa fagosytoimalla kuolevia endoteelisoluja. Ne voivat kuitenkin siirtyä nopeasti haavaan vaurion yhteydessä ja erikoistua makrofageiksi. Monosyyttien houkutteluun haava-alueella tarvitaan komplementtisysteemin aktivaatio sekä kemokiinien, kasvutekijöiden ja sytokiinien erittymistä.

M1-makrofagit vapauttavat haava-alueella tulehdusta edistäviä sytokiineja, kuten TNF- α :aa, IL-1 β :ta ja IL-6:ta (Cioce ja muut 2024; Willenborg ja muut 2022). Yhdisteet estävät patogeenien kulkeutumista ja aktivoivat hankittua immunitteettia. Makrofagit pystyvät fagosytoimaan sekä vieraita että endogeenisiä komponentteja erilaisten pintareseptoreidensa ansiosta. M1:ten antimikrobiaaliseen toimintaan kuuluu patogeenien ja solujätteen poisto haavasta. Makrofagit poistavat haavasta myös apoptoottisia soluja, erityisesti neutrofiilejä.

Fagosytoosin lisäksi M1:set erittävät MMP: eitä, jotka hajottavat haavassa soluväliainetta ja verihyytymää (Cioce ja muut 2024; Willenborg ja muut 2022). Tämä edistää makrofagien siirtymistä haava-alueella. Hajotettu soluväliaine toimii lisäksi DAMP-signaalina lisäten haavan tulehdustilaa ja houkuttellen neutrofiilejä haavaan. M1:set tuottavat välittäjäaineita, typpioksidia ja kasvutekijöitä, jotka aktivoivat fibroblastien ja keratinosyyttien proliferaatiota ja siten edistävät granulaatiokudoksen muodostumista. Makrofagit aktivoivat lisäksi T-lymfosyyttejä pinnallansa olevien tyypin 1 ja 2 MHC (engl major histocompatibility complex) -molekyylinsä vuoksi (Cioce ja muut 2024). Kuvassa 9 esitetään makrofagien toimintoja haavan paranemisessa.



Kuva 9. Makrofagien tärkeimpiä tehtäviä haavan paranemisessa. Makrofagit fagosytoivat patogeenejä ja solujätettä haava-alueella. Matriksin metalloproteiinasit hajottavat soluväliainetta ja verihyytymää, jolloin makrofagit voivat siirtyä haava-alueella paremmin. Efferosytoosi on tärkeää apoptoottisten solujen poistamiseksi haava-alueelta. Tuotetut sytokiinit aktivoivat hankittua immunitteettia.

Siirtymä makrofagien M1-fenotyypistä M2:seen on merkittävä tekijä haavan tulehduksen lieventymisessä (Cioce ja muut 2024; Sorg ja muut 2016). M2:set erittävät tulehdusta lieventäviä yhdisteitä, kuten IL-10:tä, TGF- β :aa ja VEGF-A:ta. Yhdisteet tukevat proliferaatiota edistäen fibroblastien jakaantumista, soluväliaineen muodostamista ja angiogeneesiä. TGF- β ja VEGF-A saavat lisäksi aikaan fibroblastien erikoistumisen myofibroblasteiksi. Eitelisaation jälkeen M2:set ottavat fagosytoivan fenotyypin, M2c:n, jotka vapauttavat proteaaseja ja fagosytoivat tarpeettomia soluja ja soluväliaineen osia.

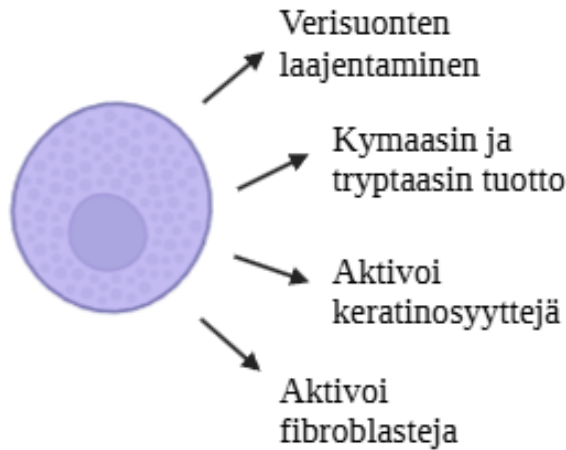
Makrofagien poistumisesta haava-alueelta ei ole selkeää tietoa (Willenborg ja muut 2022). On esitetty, että makrofagien poistumiselle haavasta olisi useita mekanismeja ja että soluilla olisi erilaisia kohtaloita. On todennäköistä, että osa tulehdusta edistävästä makrofageista kuolee haava-alueella, koska makrofagien solunsisäisiä yhdisteitä on löydetty haavan tulehdusnesteestä. Solukuoleman mekanisme ei kuitenkaan tunneta. M1 makrofagien on ehdotettu kuolevan apoptoosilla aiheutuen solunsisäisen typpioksidin kertymisestä.

3.3 Syöttösolut

Syöttösolut kuuluvat synnynnäiseen immunitettiin (Guth ja muut 2024; Ng 2010). Niitä sijaitsee kehossa muun muassa iholla, keuhkoissa ja ohutsuolessa. Syöttösolut oleskelevat ihmisen ja ympäristön raja-alueilla ja sijainti on ihanteellinen puolustamaan kehoa patogeenejä vastaan. Syöttösoluilla on pääasiallinen vastuu allergisista reaktioista ja loisinfektioista, sekä lisäksi rooli patogeenien tunnistuksessa ja immuunipuolustuksessa. Syöttösolujen hyödyllisyys haavan paranemisessa on hieman kiistanalaista syöttösoluttomissa hiirissä tehtyjen tutkimusten perusteella, jotka tutkivat miten syöttösolut vaikuttavat haavan sulkeutumisenopeuteen, sillä osan tulosten perusteella niillä oli vaikutusta ja toisten ei (Guth ja muut 2024; Rodrigues ja muut 2019). Tässä luvussa esitellään erityisesti syöttösolujen tuottamien yhdisteiden toimintaa ja vaikutusta eri soluihin haavan paranemisessa.

Syöttösolut ovat peräisin luuytimeistä ja ne kypsyvät vasta kudoksessa (Ng 2010). Niiden kerääntyminen haava-alueelle tapahtuu noin vuorokauden kuluttua haavautumisesta. Solujen määrän kasvaminen haava-alueella on lopputulosta kemokiiniriippuvaisesta houkuttelusta, johon esimerkiksi monosyyteistä erittyvä kemoattraktanttiproteiini I osallistuu (Komi ja muut 2020). Syöttösolujen tuottamia yhdisteitä ovat esimerkiksi histamiini, prostaglandiinit ja leukotrieenit (Guth ja muut 2024; Komi ja muut 2020; Ng 2010). Näiden lisäksi ne tuottavat tulehdusta välittäviä aineita, kasvutekijöitä, vasoaktiivisia tekijöitä ja proteaaseja. Tulehdusta välittäviä yhdisteitä ovat TNF- α ja IL-1 ja kasvutekijöistä tärkeimpiä ovat TGF- β ja PDGF.

Merkittävimpiä proteaaseja ovat seriiniproteaasit: kymaasi ja tryptaasi. Syöttösolut säilövät tuottamiaan yhdisteitä jyväsissä, joista ne eritetään nopeasti solujen aktivoituessa (Guth ja muut 2024). Kuvassa 10 esitetään yhdisteiden vaikutuksia ja solujen toimintaa paranemisessa.

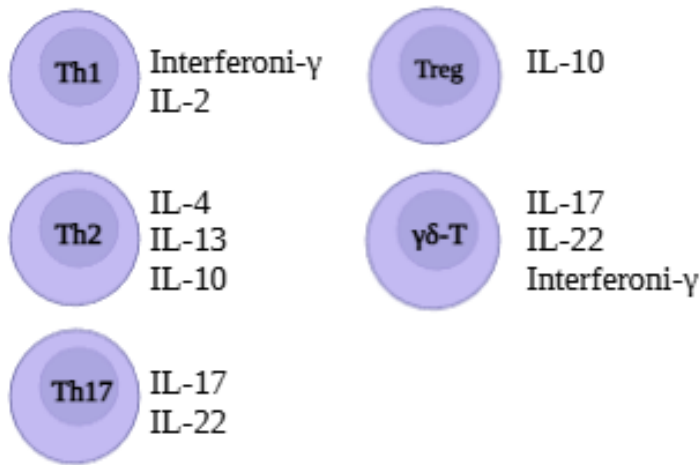


Kuva 10. Syöttösolujen toimintoja haavan paranemisessa. Useat syöttösolujen tuottamat yhdisteet ovat verisuonia laajentavia. Verisuonten laajentaminen edesauttaa muiden immuunisolujen pääsyä haava-alueelle. Kymaasi ja tryptaasi ovat seriiniproteaaseja, jotka osallistuvat soluväliaineen pilkkomiseen, joka valmistele haavaa verisuonten uudismuodostusta varten. Syöttösolut aktivoivat keratinosyyteissä patogeeneiden tunnistamisaktiivisuutta ja fibroblasteissa kasvutekijöiden eritystä.

Syöttösolujen tuottamat histamiini, tryptaasi, prostaglandiinit ja leukotrieenit laajentavat haava-alueen verisuonia ja parantavat niiden läpäisevyyttä (Guth ja muut 2024; Komi ja muut 2020; Ng 2010). Tämä edistää sekä mahdollistaa neutrofiilien ja muiden tulehdusvälittäjäaineiden virtauksen haava-alueelle. Histamiini aktivoi myös keratinosyytien antimikrobiaalista aktiivisuutta, lisäämällä niissä patogeeneiden tunnistukseen liittyvien reseptorien ilmentymistä. Seriiniproteaasien, kymaasin ja tryptaasin, tehtävä on hajottaa soluväliainetta valmistellen haava-alueen verisuonten uudismuodostusta varten.

3.4 T-lymfosyytit

T-lymfosyytit ovat hankitun immunitetin soluja (Short ja muut 2022). T-lymfosyytit reagoivat haavassa itselle ominaisiin vieraisiin antigeeneihin, kun taas muut käsitellyt tulehdussolut reagoivat kaikkiin patogeeneihin. T-lymfosyyttejä osallistuu haavan paranemiseen useaa eri tyyppiä. CD8 positiivisten T-sytotoksisten solujen roolia ja vaikutusta haavan paranemisessa on kuitenkin tutkittu vain vähän. Tästä syystä luvussa käsitellään CD4 positiivisia Th1, Th2, Th17, Treg ja $\gamma\delta$ -T-soluja. T-lymfosyyttejä haava-alueelle houkuttelee erilaiset kemokiinit, mutta ne kuitenkin saapuvat immuunisoluista haava-alueelle viimeisinä. T-lymfosyytit tuottavat haavassa useita erilaisia yhdisteitä, joita on kootusti kuvassa 11.



Kuva 11. T-lymfosyyttien tuottamia yhdisteitä. Interferoni- γ edistää tulehdusta ja lisää makrofagien polarisaatiota M1-fenotyyppiin. Se lisäksi osallistuu immuunisolujen houkutteluun haava-alueelle. IL-2 on aktivaatio- ja selviytymissignaali useille muille T-lymfosyyteille. IL-10 taas on tulehdusta lieventävä sytokiini. Erityisesti IL-13, mutta myös IL-4, on fibroosia edistävä sytokiini ja ne aktivoivat kollageenin synteesiä ja fibroblastien jakautumista haavan paranemisessa. Myös IL-17 stimuloi fibroblastien jakautumista ja lisää niiden tuottamien sytokiinien eritystä. IL-22 aktivoi keratinosyyttien jakautumista ja siirtymistä haavaan sekä lisäksi fibroblastien kollageenin synteesiä.

Haavan paranemisessa T-lymfosyyttien tuottamat vasteet on jaettu 3 tyyppiin (Short ja muut 2022). Th1:set osallistuvat tyypin 1 tulehdusvasteeseen, kun taas Th2:set välittävät tyypin 2 tulehdusvastetta. Tyypin 3 tulehdusvasteeseen osallistuu Th17:ta ja vaihe on päällekkäinen tyypin 1 ja 2 vasteiden kanssa. Tyypin 1 vaste alkaa ensimmäisenä ja vasteen aikana Th1:set tuottavat vahvasti tulehdusta edistäviä sytokiineja, kuten interferoni- γ :aa, joka edistää makrofagien polarisaatiota M1-fenotyyppiin. Samanaikaisesti M1-makrofagit edistävät Th1:ten kerääntymistä haava-alueelle, josta syntyvä kierre voi pitkittyessään johtaa voimakkaaseen arpeutumiseen.

Siirryttäessä tulehdusvaiheesta proliferaatiovaiheeseen Th1:ten aktiivisuus haava-alueella vähenee ja Th2:ten kasvaa siirrytään tyypin 2 tulehdusvasteeseen (Short ja muut 2022). Makrofagien signaalointi vastaa vastetyypin muutoksesta korjaavaksi ja siirtymä on tärkeää haavan paranemiselle. Th2:set tuottavat vaiheen aikana IL-4:ta, IL-13:ta ja IL-10:tä. Näistä IL-13 ja IL-4 edistävät kollageenin synteesiä, TGF- β 1:sen aiheuttamia fibroottisia reaktioita ja saavat aikaan fibroblastien jakautumisen ja soluväliaineen muodostumista. IL-10 tuottamista antifibroottisista vaikutuksista huolimatta IL-13:ta takia tyypin 2 vasteessa tapahtuu fibroosia. Tasapaino on kuitenkin soluväliaineen tuotannon puolella.

Th17 osallistuvat tyypin 3 tulehdusvasteeseen tuottamalla IL-17 samalla edistäen epitelisaatiota (Short ja muut 2022). IL-17 lisää fibroblastien proliferaatiota ja niistä erittyvien sytokiinien sekä MMP:iden määrää. Th17 tuottavat lisäksi IL-22:ta, joka vahvistaa

keratinosyyttien proliferaatiota ja siirtymistä haava-alueelle ja aktivoi fibroblastien kollageenin tuotantoa sekä edistää fibroblastien erikoistumista myofibroblasteiksi.

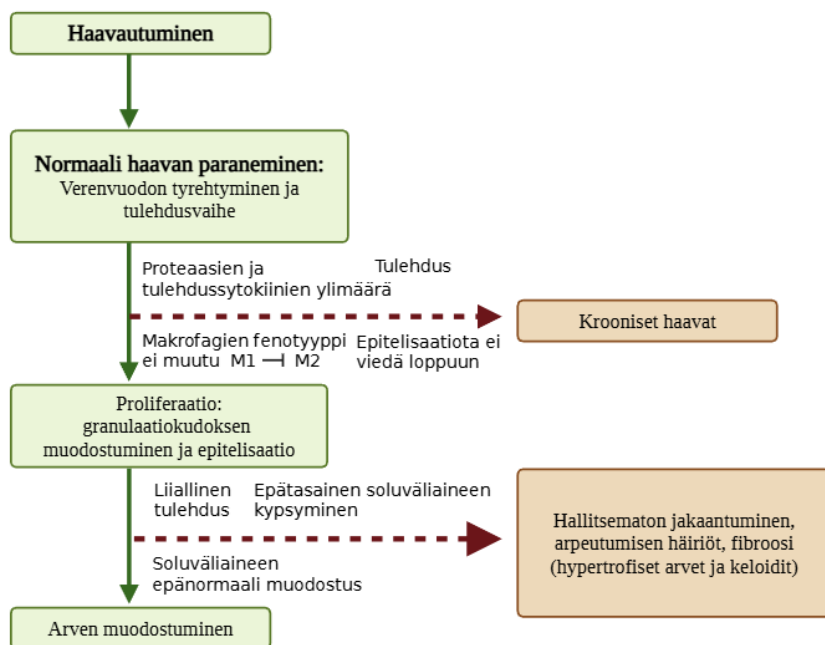
Treg-solujen toiminnan tarkoitus on laannuttaa haavassa esiintyviä tulehdusta edistäviä signaaleja (Zaiss ja muut 2019). Treg- solut erittävät IL-10:tä, joka on immuunivastetta lieventävä sytokiini. Tämän lisäksi Treg:it aktivoivat TGF- β :an ja muuttavat haava-alueella esiintyvää adenosinimonofosfaattia adenosiiniksi. Tulehdusvaiheessa $\gamma\delta$ -T-solut erittävät, Th17 tapaan, IL-17:ta ja IL-22:ta (Munoz ja muut 2020). Solujen vapauttamat keratinosyytti kasvutekijä 1 ja 2 aktivoivat keratinosyyttejä jakaantumaan ja tuottamaan hyaluronihappoa soluväliaineeseen. IL-17 edistää paranemista, koska se lisää antimikrobiaalisten peptidien tuotantoa. $\gamma\delta$ -T-solujen tuottama interferoni- γ osallistuu neutrofiilien ja makrofagien houkutteluun haava-alueelle ja avustaa proliferaatiossa ja kypsymisvaiheessa.

Kokonaisuudessaan T-lymfosyytit osallistuvat haavan paranemiseen monitasoisesti ja sen eri vaiheissa. Ne osallistuvat muiden immuunisolujen houkutteluun haavaan ja T1:set vaikuttavat makrofagien polarisaatioon. T-lymfosyytit tuottavat sekä tulehdusta edistäviä että lieventäviä sytokiineja. Yhdisteiden avulla ne säätelevät useiden muiden solutyypin, erityisesti keratinosyyttien ja fibroblastien, toimintaa haavan paranemisessa.

4 Arven muodostumisen häiriöt

Parantumattomat haavat ja haavan liiallinen parantuminen voivat aiheuttaa arpeutumisen häiriöitä (Gurtner ja muut 2008; Reinke ja Sorg 2012). Parantumattomissa haavoissa paraneminen ei etene normaalisti. Liiallisessa parantumisessa tapahtuu muutoksia verisuonistossa ja solujen jakaantumisessa ja tuotetaan iso määrä soluväliainetta. Liiallisen paranemisen ylenpalttiset fibroottiset reaktiot tuottavat niin sanotun huonon arven, jotka voidaan jakaa liikakasvuisiin (engl. hypertrophic) arpiin ja keloideihin. Voimakas arpeutuminen aiheutuu normaalin haavan paranemismekanismien häiriintymisestä.

Keloidien ja hypertrofisten arpien suurin ero tavalliseen ihoon on se, että kollageenikuidut ovat samansuuntaisia ihon kanssa, kun taas normaalitilassa ihon kollageenista muodostuu kolmiulotteinen punosmainen verkosto (Mathew-Steiner ja muut 2021). Kollageenikuitujen järjestäytymisen lisäksi, myös muutokset kollageenin kypsymisessä voivat johtaa arpeutumisen häiriöihin (Reinke ja Sorg 2012). Häiriötiloissa granulaatiokudos jatkaa kasvua, koska haava-alueella esiintyy suuria määriä kasvutekijöitä ja liian vähän molekyylejä, jotka signaloivat solujen apoptoosia tai soluväliaineen kypsymistä. Kuvassa 12 kuvataan tekijöitä, jotka voivat johtaa kroonisten haavojen muodostumiseen tai arpeutumisen häiriöihin.



Kuva 12. Patologisia tilanteita, jotka liittyvät haavan paranemiseen. Kroonisia haavoja aiheuttaa esimerkiksi paranemisen jääminen pysyvästi tulehdustilaan, tulehdussytokiiniin ja proteaasien runsas määrä haava-alueella, makrofagien fenotyyppin muuttumattomuus ja kyvyttömyys viedä epitelisaatio loppuun. Arpeutumisen häiriöitä aiheuttaa monet mekanismit, joita ovat tulehdus, soluväliaineen normaalista poikkeava muodostus ja kypsymisen epätasaisuus. Arpeutumisen häiriöiden seurauksena runsaan fibroosin takia muodostuu esimerkiksi keloideja tai hypertrofisia arpia.

4.1 Krooniset haavat

Arpi muodostuu haavan paranemisen lopputuloksena (Fernandez-Guarino ja muut 2024). Parantumattomissa, toisin sanoen kroonisissa, haavoissa ei edetä normaalisti paranemisen vaiheita eteenpäin, vaan prosessi jää pysyvästi tulehdustilaan (Rousselle ja muut 2019). Normaalin paranemisprosessin häiriytymiseen vaikuttavat useat tekijät. Altistavia tekijöitä ovat esimerkiksi tulehdus, tartuntataudit, aliravitsemus, ikä ja diabetes. Merkittävin osoitin kroonisen haavan muodostumisesta on kyvyttömyys viedä epitelisaatioprosessi loppuun. Tämä voi aiheutua bakteeri-infektiosta, kudoksessa esiintyvistä hapenpuutteesta, paikallisesta verenkierron loppumisesta (engl. ischaemia), tulehdukseen liittyvästä nesteestä (engl. exudate) ja suuresta määrästä tulehdustilaa ylläpitävistä sytokiineista.

Kroonisissa haavoissa esiintyviä yleisiä piirteitä ovat vanhenevat solut (engl. senescent cells) ja suuret määrät ROSeja, proteaaseja ja tulehdusta ylläpitäviä sytokiineja (Rousselle ja muut 2019). Myös jatkuva tulehdustila ja kantasolujen määrän vajeus liitetään kroonisiin haavoihin. Proteaasien määrät kasvavat kroonisissa haavoissa niin suuriksi, että niiden inhibiittorien määrä ei riitä enää vaikuttamaan niihin. Proteaasien runsas määrä heikentää epitelisaatiota, koska ne saattavat pilkkoa orvaskesi-verinahka-liitoksen muodostavia proteiineja ja siten estää normaalia parantumista. Pilkkoutuminen vahvistaa tulehdustilaa, koska soluväliaineen hajotus houkuttelee haava-alueelle yhä enemmän tulehdussoluja. Haavan tulehdussellinen ympäristö inhiboi samalla fibroblastien siirtymistä haavaan ja uuden soluväliaineen synteesiä granulaatiokudokseen. Paranemista ei myöskään tue se, että epitelisaatiosta vastaavat keratinosyytit eivät toimi haavassa normaalisti. Haavasta voi kehittyä krooninen, jos makrofagien fenotyyppi ei muutu M2:seen normaalisti (Sorg ja muut 2016).

4.2 Keloidit

Kuvassa 13 esitetään arprien ulkonäöllisiä eroavaisuuksia.



Kuva 13. Vesiväriä haavojen paranemisen lopputuloksena. (A) Normaali arpi on tasapintainen ja lähes pigmentoimaton. (B) Hypertrofinen arpi on punoittava ja koholla ihon

pinnasta. (C) Keloidi ylittää alkuperäisen arven rajat ja on pinnaltaan epätasainen ja väriltään ihosta poikkeava. Kuva muokattu (Limandjaja ja muut 2021)

Keloidit ovat arven muoto, jossa esiintyy paksuja kollageenikuituja sekä ylimäärä soluväliaineen komponentteja (Reinke ja Sorg 2012; Rodrigues ja muut 2019). Keloidit ovat rakenteeltaan kiinteitä ja pinnaltaan epätasaisia (Fernandez-Guarino ja muut 2024).

Keloidiarvissa kollageenikuidut ovat epäjärjestyksessä. Niissä esiintyy sekä tyyppin I että tyyppin III kollageenia. Tyyppin 1 kollageenin suhde tyyppin III kollageeniin on kuitenkin keloideissa korkeampi kuin normaaleissa arvissa (Mathew-Steiner ja muut 2021). Keloidien kollageenikuitujen välillä on myös vähemmän silloitusta (engl. cross-links) kuin mitä syvällä verinahassa normaalisti esiintyy. Keloideista löytyy suuria määriä sytokiineja, kuten IL:ja, TNF:ää ja kasvutekijöitä, jotka lisäävät arpikudoksen muodostumista edistämällä fibroblastien jakautumista ja kollageenin synteesiä (Fernandez-Guarino ja muut 2024).

Keloidit ylittävät kooltaan alkuperäisen arven rajat, eikä niissä esiinny taantumaa ajan kanssa. Keloideja esiintyy usean värisiä, joista tyyppillisimpiä ovat ruskean, punaisen ja violetin sävyt. Keloideista aiheutuvia haittoja ovat erilaiset oireet kuten kutina, kipu ja yleinen epämukavuus, lisäksi psykologiset häiriöt liittyen henkilön ulkonäköön ja rajoitukset kehon liikuttamisessa.

Monet tekijät, kuten mekaaninen ärsytys, hormonien epätasapaino, metabolian muutokset ja tulehdustila aloittavat keloidien patogeneesin (Fernandez-Guarino ja muut 2024). Keloidien muodostus on määritetty ensisijaisesti lisääntyneenä fibroblastien proliferaatiolla, ylenpalttisena soluväliaineen komponenttien tuotantona ja siitä aiheutuvalla MMP:ien määrän laskuna. MMP:iden vähentynyt määrä johtaa heikentyneeseen soluväliaineen komponenttien, kuten kollageenin ja fibronektiinin, pilkkoutumiseen (Mony ja muut 2023).

4.3 Hypertrofiset arvet

Hypertrofiset eli liikakasvuiset arvet sisältävät ohuita kollageenikuituja, jotka järjestäytyvät arvessa kyhmyksi (Reinke ja Sorg 2012). Liikakasvuiset arvet eivät, keloidin tavoin, ylitä alkuperäisiä arven rajoja (Rodrigues ja muut 2019). Arvet ovat ulkomuodoltaan punaisia, ihon pinnasta koholla olevia ja jäykkiä (Fernandez-Guarino ja muut 2024). Liikakasvuisia arpia esiintyy usein tiukoilla ihoalueilla kuten selässä, rinnassa, olkapäissä, käsien yläosissa ja nivelissä. Liikakasvuisissa arvissa esiintyy ajan myötä taantumaa, jolloin arpi tasoittuu ihon pinnan tasolle ja punertava väri haalistuu (Mony ja muut 2023; Sorg ja muut 2016).

Liikakasvuisten arpien muodostuminen yhdistetään useisiin mekanismeihin, joita ovat normaalista poikkeava soluväliaineen muodostus, lisääntynyt uusien verisuonten muodostus

ja epätasainen soluväliaineen kypsyminen (Fernandez-Guarino ja muut 2024).

Liikakasvuisessa arvessa soluväliaineen synteessin ja kypsymisen tasapaino on häiriintynyt (Mony ja muut 2023). Mainittujen mekanismien lisäksi pitkittynyt tulehdus, pidennetty epitelisaatio ja mekaaninen ärsytys voivat aiheuttaa liikakasvuisen arven muodostumisen (Fernandez-Guarino ja muut 2024; Reinke ja Sorg 2012). Liiallinen tulehdus on kuitenkin tunnetuin syy liikakasvuisen arven muodostumiselle.

5 Yhteenveto

Haavan paraneminen on pitkä prosessi, johon osallistuu useita solutyyppejä, jotka sijaitsevat haavan kudoksessa tai jotka siirtyvät verenkierron kautta haavaan. Prosessi jaetaan verenvuodon tyrehtymiseen, tulehdusvaiheeseen, proliferaatioon ja kypsymiseen.

Haavautumisen jälkeen verenvuodon tyrehtyy verihiutaleiden aktivaation ja hyytymiskaskadin seurauksena. Verenvuoto pysähtyy, kun verihiutaleista muodostuu haavaan verihyytymä, joka sisältää lisäksi fibriiniverkon, fibronektiiniä ja muita yhdisteitä. Hyytymiskaskadi tarvitaan vahvistamaan verihyytymää.

Tulehdusvaiheessa haava-alueelta poistetaan vaurioitunutta kudosta ja patogeenejä. Tulehdussolut, erityisesti neutrofiilit ja makrofagit, ovat tärkeitä vaiheen aikana. Ne eliminoivat patogeenejä tuottamalla yhdisteillä, kuten ROSeilla ja antimikrobiaalisilla proteiineilla. Muista immuunisoluista T-lymfosyytit tuottavat sytokiineja, jotka osallistuvat sekä tulehduksen edistämiseen että sen lieventämiseen ja syöttösolut osallistuvat esimerkiksi verisuonten laajentamiseen, joka mahdollistaa tulehdussolujen tehokkaan kulkeutumisen haava-alueelle.

Proliferaatiovaiheen aikana tapahtuu granulaatiokudoksen muodostuminen, epitelisaatio ja verisuonten uudismuodostus. Granulaatiokudoksen muodostavat fibroblastit ja se koostuu pääasiassa tyypin III kollageenista. Epitelisaatiossa haavan pinta peitetään uudella epiteelillä, jonka endoteelisolut liittävät vanhaan epiteeliin. Verisuonten uudismuodostus versoamalla takaa haava-alueelle riittävän hapen ja ravinteiden saannin.

Kypsymisen aikana granulaatiokudos muokataan arpikudokseksi. Vaiheen aikana haavan kollageenia muokataan vahvemmaksi, haavan verisuonisto taantuu ja haava supistuu. Normaalitilassa haavan paraneminen päättyy arpeutumiseen. Jos paranemisprosessi ei etene normaalisti loppuun asti, muodostuu krooninen haava. Arvista esiintyy myös erikoistapauksia, keloideja ja liikakasvuisia arpia, joissa soluväliaineen koostumus eroaa normaalista ihosta, muun muassa kollageenikuitujen paksuuden ja niiden järjestäytymisen perusteella. Lopullisesti kypsynyt arpi on verisuoneton, soluton ja hypopigmentoitunut.

Lähteet

- Brinkmann, V., Reichard, U., Goosmann, C., Fauler, B. & al, et (2004) Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science* **303**:1532–1535.
- Cioce, A., Cavani, A., Cattani, C., Scopelliti, F., Cioce, A., Cavani, A., ... Scopelliti, F. (2024) Role of the Skin Immune System in Wound Healing. *Cells* **13**.
- de Bont, C. M., Boelens, W. C. & Pruijn, G. J. M. (2019) NETosis, complement, and coagulation: A triangular relationship. *Cell Mol Immunol* **16**:19–27.
- de Oliveira, S., Rosowski, E. E. & Huttenlocher, A. (2016) Neutrophil migration in infection and wound repair: Going forward in reverse. *Nat Rev Immunol* **16**:378–391.
- Eming, S. A., Murray, P. J. & Pearce, E. J. (2021) Metabolic orchestration of the wound healing response. *Cell Metab* **33**:1726–1743.
- Fernández-Guarino, M., Hernández-Bule, M. L., Bacci, S., Fernández-Guarino, M., Hernández-Bule, M. L. & Bacci, S. (2023) Cellular and Molecular Processes in Wound Healing. *Biomedicines* **11**.
- Fernandez-Guarino, M., Naharro-Rodriguez, J. & Bacci, S. (2024) Aberrances of the Wound Healing Process: A Review. *Cosmetics* **11**:209.
- Gurtner, G. C., Werner, S., Barrandon, Y. & Longaker, M. T. (2008) Wound repair and regeneration. *Nature* **453**:314–321.
- Guth, C., Limjunyawong, N. & Pundir, P. (2024) The evolving role of mast cells in wound healing: Insights from recent research and diverse models. *Immunol Cell Biol* **102**:878–890.
- Kolaczowska, E. & Kubes, P. (2013) Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol* **13**:159–175.
- Komi, D. E. A., Khomtchouk, K. & Santa Maria, P. L. (2020) A Review of the Contribution of Mast Cells in Wound Healing: Involved Molecular and Cellular Mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol* **58**:298–312.

- Limandjaja, G. C., Niessen, F. B., Scheper, R. J. & Gibbs, S. (2021) Hypertrophic scars and keloids: Overview of the evidence and practical guide for differentiating between these abnormal scars. *Exp Dermatol* **30**:146–161.
- Martin, P. (1997) Wound healing—Aiming for perfect skin regeneration. *Science* **276**:75–81.
- Mathew-Steiner, S. S., Roy, S., Sen, C. K., Mathew-Steiner, S. S., Roy, S. & Sen, C. K. (2021) Collagen in Wound Healing. *Bioengineering* **8**.
- Mony, M. P., Harmon, K. A., Hess, R., Dorafshar, A. H. & Shafikhani, S. H. (2023) An Updated Review of Hypertrophic Scarring. *Cells* **12**:678.
- Munoz, L. D., Sweeney, M. J., Jameson, J. M., Munoz, L. D., Sweeney, M. J. & Jameson, J. M. (2020) Skin Resident $\gamma\delta$ T Cell Function and Regulation in Wound Repair. *Int J Mol Sci* **21**.
- Ng, M. F. (2010) The role of mast cells in wound healing. *Int Wound J* **7**:55–61.
- Oskeritzian, C. A. (2012) Mast Cells and Wound Healing. *Adv Wound Care* **1**:23–28.
- Peña, O. A. & Martin, P. (2024) Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. *Nat Rev Mol Cell Biol* **25**:599–616.
- Reinke, J. M. & Sorg, H. (2012) Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res Eur Chir Forsch Rech Chir Eur* **49**:35–43.
- Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A. & Gurtner, G. C. (2019) Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiol Rev* **99**:665–706.
- Rousselle, P., Braye, F. & Dayan, G. (2019) Re-epithelialization of adult skin wounds: Cellular mechanisms and therapeutic strategies. *Adv Drug Deliv Rev* **146**:344–365.
- Short, W. D., Wang, X. & Keswani, S. G. (2022) The Role of T Lymphocytes in Cutaneous Scarring. *Adv Wound Care* **11**:121–131.
- Singer, A. J. & Clark, R. A. F. (1999) Cutaneous Wound Healing. *N Engl J Med* **341**:738–746.
- Sorg, H., Tilkorn, D. J., Hager, S., Hauser, J. & Mirastschijski, U. (2016) Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts. *Eur Surg Res* **58**:81–94.
- Su, Y. & Richmond, A. (2015) Chemokine Regulation of Neutrophil Infiltration of Skin Wounds. *Adv Wound Care* **4**:631–640.

- Tonnesen, M. G., Feng, X. & Clark, R. A. F. (2000) Angiogenesis in Wound Healing. *J Investig Dermatol Symp Proc* **5**:40–46.
- Tottoli, E. M., Dorati, R., Genta, I., Chiesa, E., Pisani, S. & Conti, B. (2020) Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration. *Pharmaceutics* **12**:735.
- Wilgus, T. A., Roy, S. & McDaniel, J. C. (2013) Neutrophils and Wound Repair: Positive Actions and Negative Reactions. *Adv Wound Care* **2**:379–388.
- Willenborg, S., Injarabian, L. & Eming, S. A. (2022) Role of Macrophages in Wound Healing. *Cold Spring Harb Perspect Biol* a041216.
- Zaiss, D. M., Minutti, C. M. & Knipper, J. A. (2019) Immune- and non-immune-mediated roles of regulatory T-cells during wound healing. *Immunology* **157**:190–197.