

Ritva Heljasvaara, Sanna-Maria Karppinen, Minna Kubin, Kaisa Tasanen ja Taina Pihlajaniemi

Haavan paraneminen ja arpeutumisen häiriöt

Ihohaavan nopea paraneminen on yksilön selviytymisen kannalta ratkaisevaa ihon elintärkeän suojaus-tehtävän vuoksi. Haavan paranemiseen liittyy useita kudosta korjaavia biologisia vasteita kuten hemos-taasi, tulehdus, erilaisten solujen migraatio haava-alueelle, niiden jakautuminen ja erilaistuminen, angio-geneesi sekä sidekudoksen muodostus ja muokkaus. Häiriöt näissä tapahtumissa johtavat haavan kroo-nistumiseen tai liiallisen arpikudoksen muodostumiseen. Tarkastelemme akuutin haavan paranemisen vaiheita sekä arpeutumisen häiriöitä eli hypertrofisia arpia ja keloideja, jotka voivat aiheuttaa merkit-tävää toiminnallista ja kosmeettista haittaa. Haavan paranemiseen ja arven muodostumiseen liittyvien solu- ja molekyyli-tason mekanismien ymmärtäminen on ensiarvoisen tärkeää kehiteltäessä uusia hoito-menetelmiä palovammoista tai muista traumaista johtuvien laajojen ihoalueiden arpeutumisen ehkäi-semiseen.

Kudosvaurion korjaaminen on monimut-kainen ja tarkoin säädelty biologinen prosessi, jossa useiden solutyypin, niiden erittämien kasvutekijöiden ja sytokiini-en sekä ympäröivän sidekudoksen yhteistoi-minta johtaa epiteelikudoksen uusiutumiseen. Aikuisella haava parantuu arpeutumalla. Sen sijaan sikiön ihoaava paranee 24. raskausviikolle saakka ilman näkyvää arpea (1). Haavan fysiologinen paraneminen on ollut evolutiivisesti tärkeää yksilön selviytymisen kannalta, sillä onnistunut arpeutumisprosessi estää nestehukan ja haavan infektoitumisen. Aikui-sen ihossa arpeutumalla parantunut haava ei kuitenkaan vastaa rakenteeltaan tai toiminnal-taan alkuperäistä kudosta. Verinahan (dermis) krooninen tulehdusreaktio ja aktivoitujen side-kudossolujen, myofibroblastien, kontrolloima-ton ja pitkittynyt toiminta voivat johtaa arven patologiseen liikakasvuun, jonka seurauksena muodostuu runsaasti sidekudospoteiineja si-sältävä hypertrofinen arpi tai keloidi (2). Myös haavan bakteeri-infektio voi häiritä paranemis-prosessia merkittävästi ja johtaa fibroottisen arven kehittymiseen. Kroonisten haavojen eh-käisy ja haavojen paraneminen ilman liiallista

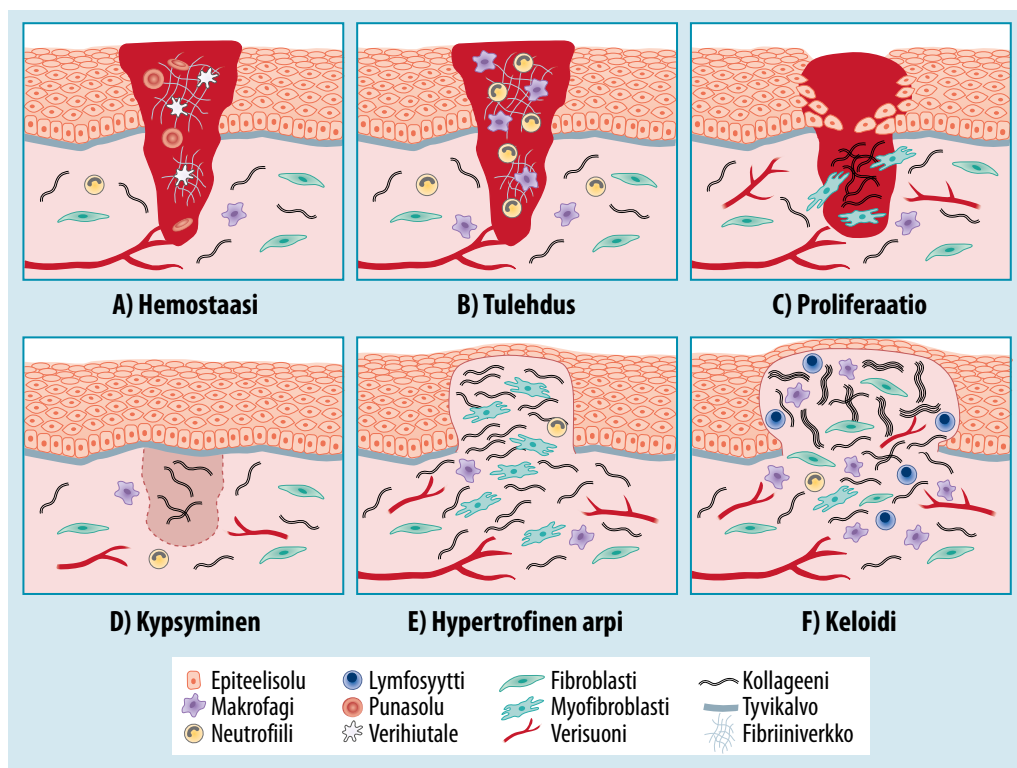
arpeutumista on tärkeää sekä esteettisesti että kudoksen toiminnan kannalta. Sikiön haavan-paranemismekanismien selvittäminen voi aut-taa ymmärtämään arvetonta paranemista ja sitä kautta haavojen ja arven liikakasvun hoitomah-dollisuuksien kehittämistä (1–6).

Haavan paraneminen aikuisella

Ihmisellä akuutin ihoaavan paranemisessa on erotettavissa neljä osittain päällekkäisesti etenevää vaihetta: hemostaasi, tulehdus, proli-feraatio ja kypsyminen (**KUVA 1**) (7,8). Kolme jälkimmäistä vaihetta vaikuttavat siihen, para-neeko haava normaalisti vai onko seurauksena liiallinen sidekudoksen tuotanto eli fibroosi (1,2,6,7,9).

Vaurioalueen verisuonten supistuminen ty-rehdyttää verenvuodon, ja vuotokohtaan muo-dostuu pääasiassa fibriinistä, verihiutaleista ja punasoluista koostuva hyyytymä ja sen jälkeen rupi. Hyytymä suojaa haava-aluetta mikrobeilta, varastoi kasvutekijöitä haavan paranemisen myöhempiin vaiheisiin ja toimii myös tarttu-misalustana leukosyyttien ja fibroblastien vael-taessa vaurioalueelle.





KUVA 1. Haavan paraneminen (A–D) ja fibroottiset arvet (E–F) (7,8). **A) Hemostaasi.** Fibriniistä, verihiutaleista ja verisoluista koostuva hyytymä sulkee vauriokohdan. **B) Tulehdus.** Tulehdussolut, etenkin neutrofiilit ja makrofagit, tuottavat mikrobeja tuhoavia happiradikaaleja ja proteinaaseja ja fagosytoivat solujäämiä, sekä erittävät lukuisia tekijöitä, jotka käynnistävät proliferaatiovaiheen. **C) Proliferaatiovaiheeseen** kuuluvat angiogeneesi, fibroblastien proliferaatio, granulaatiokudoksen muodostuminen, haavan epitelisaatio, myofibroblastien erilaistuminen ja verinahan kuroutuminen myofibroblastien avulla. **D) Kypsyminen.** Haavan kypsyminen on pitkä prosessi, jota luonnehtivat verisuonikapillaarien endoteelisolujen ja myofibroblastien apoptoosi ja sidekudoksen uudelleen muotoutuminen. **E) Hypertrofinen arpi** rajoittuu alkuperäisen haavan alueelle ja sisältää runsaasti supistuvia myofibroblasteja. Ohuet kollageenisäikeet järjestyvät yleensä ihon epiteelin suuntaisesti. **F) Keloidin** kasvu ulottuu haavan ympäristöön, tulehdusreaktio on voimakas, fibroblastit jakautuvat vilkkaasti, ja paksujen kollageenikimppujen orientaatio on sattumanvarainen.

Tulehdusvaihe alkaa muutaman tunnin kuluessa vauriosta ja jatkuu noin kolmen päivän ajan. Sen tehtävänä on haava-alueen suojaaminen ja puhdistaminen. Tulehdusreaktion käynnistävät verihiutaleista ja vaurioituneista keratinosyyteistä vapautuvat kasvutekijät (muun muassa TGF- β 1, PDGF) ja sytokiinit (muun muassa TNF- α , IL-1, IL-6). Matriksin metalloproteiinaasit (MMP), joilla on keskeisiä tehtäviä haavan paranemisen jokaisessa vaiheessa, osallistuvat näiden tekijöiden aktivaatioon (10–12). Myös komplementtijärjestelmän aktivaatiossa vapautuvat pilkkoutumistuotteet, etenkin C3a ja C5a, edistävät tulehdusta (13). Edellä mainitut tekijät houkuttelevat paikalle ensin

neutrofiileja ja hiukan myöhemmin tulehdusta lisääviä makrofageja (M1), jotka tuottavat happiradikaaleja ja proteinaaseja mikrobeja vastaan sekä fagosytoivat solujäämiä. Tämän lisäksi tulehdussoluista vapautuu kasvutekijöitä, kemokiineja ja sytokiineja, jotka käynnistävät haavan paranemisen proliferaatiovaiheen.

Proliferaatiovaihe alkaa noin kolmen vuorokauden kuluessa vaurion syntymisestä ja voi jatkua jopa viikkojen ajan. Tähän vaiheeseen kuuluvat epitelisaatio eli haava-alueen peittyminen, väliaikaisen sidekudoksen muodostuminen ja hiusverisuonten uudismuodostus. Angiogeneesi käynnistyy itse asiassa jo 1–2 vuorokauden kuluttua haavan synnystä muun

muassa makrofagien ja neutrofiilien erittämien sytokiinin ja verisuonikasvutekijöiden (VEGF ja b-FGF) indusoimina (1,7,9). Angiogeneesi tasapaino on olennaista, ja sitä säädelään tarkasti muun muassa MMP-2:n ja MMP-9:n avulla. Nämä entsyymit aktivoivat angiogeneenisia sytokiineja ja kasvutekijöitä, ja toisaalta vapauttavat verisuonten tyvikalvoista verisuonten kasvua estäviä tekijöitä (10). Uusien verisuonten muodostuminen on tärkeää paranemisen etenemiselle, sillä haava-alue kärsii alkuvaiheessa hypoksiasta ja ravintoaineiden puutteesta.

Proliferaatiovaiheessa vallitsevien tulehdusta hillitsevien (M2) haavan makrofagien tuottamat kasvutekijät, varsinkin TGF- α ja PDGF, indusoivat verinahan fibroblastien proliferaation. Fibroblastit erittävät suuria määriä soluvälitilan komponentteja, erityisesti tyypin III kollageenia, proteoglykaaneja, fibronectiinia ja hyaluronihappoa muodostaen elintärkeän väliaikaisen sidekudoksen, jota kutsutaan granulaatiokudokseksi. Tiheän kapillaariverkoston lisäksi granulaatiokudos sisältää paljon makrofageja ja fibroblasteja. Useiden kasvutekijöiden (EGF, bFGF, TGF- α) indusoidut basaaliset keratinosyytit proliferoituvat haavan reuna-alueilla ja vaeltavat vaurioituneen verinahan reunoja pitkin granulaatiokudoksen päälle muodostaen haavan uloimman suojakerroksen. Haavan reunan keratinosyytit tuottavat runsaasti MMP-1:tä, joka hajottaa soluväliainetta ja vähentää keratinosyyttien adheesiota alustansa ja edistää siten solujen migraatiota (12).

Soluväliaineen lisääntymisen aiheuttama mekaaninen stressi yhdessä liukoisten kasvutekijöiden, etenkin TGF- α :n ja PDGF:n, kanssa lisäävät fibroblastien vaellusta haava-alueelle ja indusoivat niiden vaiheittaisen aktivoitumisen kypsiksi myofibroblasteiksi (2). Ne alkavat tuottaa suuria määriä säikeisen sidekudoksen proteiineja ja välittävät verinahan korjaantumisen. Nykykäsityksen mukaan ihon useat eri solutyypit (retikulaarisen verinahan fibroblastit, sileälihassolut, perisytyt, adiposyytit, luuytimeistä peräisin olevat fibrosyytit ja mesenkymaaliset kantasolut) voivat erilaistua myofibroblasteiksi (2,14). Myofibroblastien aktivaatio vaihtelee, ja ne muodostavatkin varsin heterogeenisen solupopulaation (2,15). Ne

TIETOLAATIKKO. Käytetyt lyhenteet ja niiden selitykset.

bFGF = basic fibroblast growth factor, emäksinen fibroblastikasvutekijä

C3a/C5a = komplementtiproteiinin C3:n ja C5:n aktiivien, kemotaktinen pilkkoutumistuote

EGF = epidermal growth factor, epidermaalinen kasvutekijä

ERK = extracellular signal-regulated protein kinase, solun ulkopuolisesti säädelty proteiinkinaasi

IL = interleukin, interleukiini

MAPK = mitogen-activated protein kinase, mitogeneeni-aktivoituva proteiinkinaasi

MMP = matrix metalloproteinase, matriksin metalloproteiinaasi

Nd:YAG laser = neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser, neodyymi-rikastettu YAG-laser. Infrapuna-alueella toimiva tehokas lasertekniikka, jossa käytetään neljästä alkuaineesta (neodyymi, yttrium, alumiini ja granaatti) koostuvia kiteitä väliaineena.

PDGF = platelet derived growth factor, verihiutalekasvutekijä

TGF = transforming growth factor, transformoiva kasvutekijä

α SMA = alpha smooth muscle actin, sileän lihaksen alfa aktiini

SMAD = transkriptiotekijäperhe, joka välittää TGF-signaaleja. Termi on johdettu sukkulamadon (small body size, SMA) ja banaanikärpäsen (mothers against decapentaplegic, MAD) ortologisten geenien nimestä.

TNF α = tumor necrosis factor alfa, tuumorinekroositekijä alfa; proinflammatorinen sytokiini, joka toimii tulehduksen välittäjäaineena

TIMP = tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, matriksin metalloproteiinaasin estäjä

VEGF = vascular endothelial growth factor, verisuonikasvutekijä

järjestäytyvät granulaatiokudoksen reunoille, kiinnittyvät soluväliaineeseen adheesioplakkien välityksellä ja supistuvat stressisäikeiden avulla, mikä edistää haavan umpeen kuroutumista. Stressisäikeiden aktiinin tietty isomuoto, α SMA, vahvistaa myofibroblastien supistumiskykyä ja lisää niiden vastetta granulaatiokudoksen mekaanisille ärsykeille (2).

Haavan kypsymisvaihe alkaa, kun haava on umpeutunut, ja se voi jatkua jopa 12 kuukauden ajan vaurion synnystä. Tätä vaihetta luonnehtii sidekudoksen uudelleen muotoutuminen ja kapillaarien endoteelisolujen ja myofibroblastien apoptoosi. Granulaatiokudoksen säikeiset proteiinit korvataan pääosin tyypin

TAULUKKO. Hypertrofisten arpien ja keloidien hoito (5,25–27).

Hoitomuoto	Vaikutusmekanismi	Käyttötapa	Kliininen näkökulma
Profylaksi			
Kompressiohoito (teipit, klipsit)	Painaa verisuonia tukkoon ja stabiloi haavaa	Jatkuva paine vähintään 23 t/vrk ja ≥ 6 kk ajan	Primaaripreventiossa riskihaavoille Helppo toteuttaa Teipin liima/paine voi ärsyttää ihoa Esimerkiksi korvalehtien klipsi
Silikonivalmisteet (geelit, teipit)	Pitää haavan pinnan kosteana	≥ 12 t/vrk ja ≥ 2 kk, aloitetaan ompeleiden poiston jälkeen	Paremmiin siedettyjä kuin pelkkä kompressiohoito Ei tehoa vanhoihin arpiin
Hoito (haavan paranemisen jälkeen)			
Glukokortikoidi-valmisteet	Anti-inflammaatio Vasokonstriktio Fibroblastien jakautumisen ja kollageenisynteesin väheneminen	Intralesionaalisesti pistoksena tai Dermojetilla (lääke kudokseen paineen avulla) Sarjoina, usein 4 viikon välein	Ensilinjan hoito keloideihin Voidaan yhdistää muihin hoitoihin Helpottaa kutinaa Haittavaikutuksena ihoatrofia ja teleangiektasia
Kylmähoito nestetypellä (kryohoito)	Tuhoaa verisuonet ja aiheuttaa kudostuhon Voi vaikuttaa myös tulehdusvälittäjaineisiin	Suihkutus- tai kontaktijäädytys	Monoterapiana hypertrofiisiin arpiin Keloideihin yhdessä glukokortikoidi-injektoidien kanssa Haittavaikutuksena kipu ja rakkulanmuodostus, pigmenttimuutokset
Leikkaushoito	Vähentää haavan reunojen kiristystä	Erilaiset plastiat, ihonsiirteet, kielekkeet Kiristystä poistava ommeltekniikka	Tehokas hypertrofiisiin arpiin Yhdistetään aina muihin hoitomuotoihin, koska monoterapiana 45–100 %:n uusiutumiseriski
Sädehoito	Vähentää fibroblastien aktiivisuutta Vähentää angiogeneesia	Pinnallinen sädetys	Tehokas postoperatiivisena adjuvanttihoitona keloideihin Toteutus mahdollista vain sairaaloissa Karsinogeeninen isoina annoksina
Laserhoito	Vähentää verisuonten määrää ja vaurioittaa kollageenia	Väripulssilaser 2–6 hoitokertaa Nd:YAG-laser	Hyvä vaihtoehto keloideihin ja tuoreisiin hypertrofiisiin arpiin Ablatiivisten lasereiden käytössä suuri uusiutumiseriski
Uusia hoitovaihtoehtoja (haavan paranemisen jälkeen)			
Interferoni alfa-2b	Vähentää kollageenisynteesiä, TGF- β :n vastavai-kuttaja	Intralesionaalisesti kaksi kertaa päivässä 4 vrk ajan	
5-fluorourasiili	Angiogeneesin estyminen	Intralesionaalisesti	
Bleomysiini	Estää TGF- β 1:tä ja vähentää kollageenisynteesiä	Intralesionaalisesti	

I kollageenista ja elastiinisäikeistä koostuvilla rakenteilla, ja proliferaatiovaiheessa tuotetut komponentit järjestäytyvät uudelleen ja liittyvät soluvälitilan säikeiseen verkostoon sekä toisiinsa ja muodostavat tiiviin ja lujan rakenteen ja lopulta arven (7,8). Arven kypsyessä PDGF indusoi granulaatiokudoksen kollageenin hajoituksen MMP:iden toimesta. Esimerkiksi tulehdussolujen ja fibroblastien tuottama MMP-8 ja

fibroblastien erittämä MMP-13 osallistuvat säikeisen kollageenin hajotukseen (10,16). MMP-13:lla on tehtäviä myös myofibroblastien, tulehduksen ja angiogeneesin säätelijänä (16). Toisaalta taas PDGF ja TGF- α edelleen aktivoivat tyypin I kollageenin synteesiä myofibroblasteissa. Tämä yhdessä tyypin III kollageenin hajottamisen kanssa johtaa näiden säikeisten kollageenien suhteellisten osuuksien normali-

soitumiseen ja säiekoon suurenemiseen, mikä vastaa tervettä kudosta. Lysyylioksidaasi katalysoi ristsidosten muodostumisen kollageenisäikeiden välille, mikä antaa arpikudokselle mekaanista kestävyyttä. (1,7,9).

Arveton haavan paraneminen sikiöllä

Ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana syntyneet sikiön ihohaavat paranevat täydellisesti arpia jättämättä (1,5,17). Huolimatta jo lähes 50 vuotta sitten tehdyistä ensihavainnoista arvettomasta paranemisesta sikiöllä, sen mekanismit eivät ole vieläkaan tarkalleen selvillä. Haavan paraneminen sikiöllä ei noudata samaa nelivaiheista prosessia kuin aikuisella, eikä haavan kuroutumista, granulatiokudoksen muodostumista ja sidekudoksen kertymistä havaita. Lisäksi ihon apuelimet kuten karvatupet ja hikirauhaset korjautuvat ennalleen (1,17,18). Usein puhutaankin sikiövaiheessa tapahtuvasta uudistavasta paranemisesta aikuisen korjaavan paranamisen sijasta. Uudistavassa paranemisessa ihokudoksen kehityksestä ja kasvusta vastaavat signaalintireitit ovat keskeisessä asemassa (19). Sikiön ihohaavojen ohella esimerkiksi aikuisen suun limakalvojen haavat paranevat uudistumalla ja jakavat monia yhtäläisyyksiä sikiön haavanparanemismekanismien kanssa (18,19).

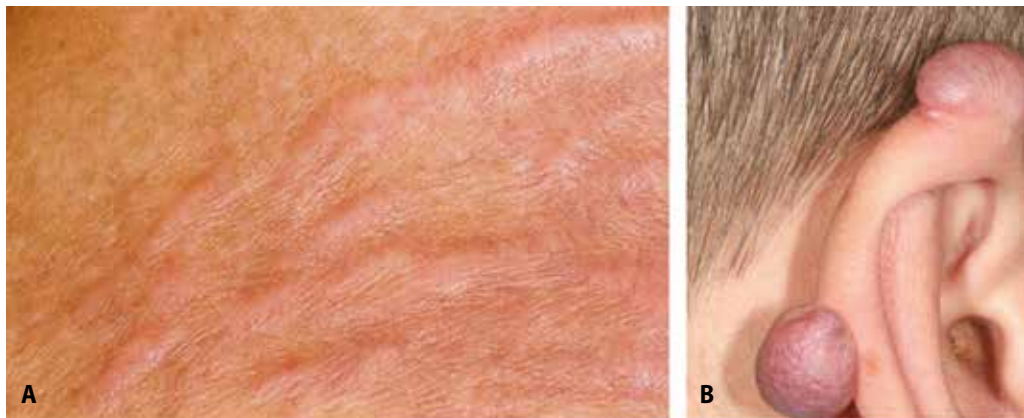
Haavan paranemisessa aikuisen ja sikiön välillä on merkittäviä solu- ja molekyyli-tason eroavaisuuksia (7,17–21). Yksi näistä on sikiön haavan heikko tulehdusreaktio, mikä johtuu immuunijärjestelmän kypsymättömyydestä. Sikiön haavoissa on pienempi määrä esimerkiksi neutrofiileja, makrofageja ja syöttösoluja, ja ne ovat erilaistuneet vähemmän. Myös kasvutekijä- ja sytokiini-profiilit ovat erilaiset. Esimerkiksi tulehdusta edistävien sytokiinien, kuten IL-6 ja IL-8, tuotto on usean päivän ajan koholla aikuisen haavassa, mutta vain ohimenevästi sikiöllä. Sikiön haavoissa on puolestaan suuret pitoisuudet anti-inflammatorisia sytokiineja, varsinkin IL-10:tä, joka inhiboi neutrofiilien ja makrofagien infiltraatiota sekä estää arpeutumista. Hematopoeettisen linjan soluille spesifisen transkriptiotekijän PU.1:n, jota tarvitaan

Ydinasiat

- ▶ Ihohaavan paranemiseen liittyy tarkoin säädelty monimutkainen arpeutumisprosessi.
- ▶ Sikiön ihohaava paranee arpia jättämättä.
- ▶ Ihon krooninen tulehdus tai infektio voivat johtaa arven patologiseen liikakasvuun.
- ▶ Arven liikakasvun seurauksena voi syntyä joko hypertrofinen arpi tai keloidi, joiden piirteet, syntymekanismit ja osin myös hoidot poikkeavat toisistaan.

leukosyyttien erilaistumiseen, on osoitettu olevan välttämätön arvenmuodostukselle (22). Toisin kuin verrokkihiirillä, PU.1-puutteisten hiirten ihohaavat paranevat tehokkaasti arpia jättämättä. Nämä huomiot viittaavat siihen, että nimenomaan tulehdusreaktio edistää fibroosia ja arpeutumista aikuisella. Kuitenkaan arpeutuminen ei riipu yksinomaan lymfositiväälitteistä vasteesta, sillä haavan fibroosia havaitaan useissa immuunipuutteisissa hiirilinjoissa.

Toinen tärkeä ero sikiön ja aikuisen haavoissa havaitaan sidekudoksen komponenttien sekä niiden hajotusta säätelevien entsyymien ja niiden estäjien tuotannossa (11,17). Itse asiassa jo sikiön ja aikuisen terve ihokudos poikkeavat toisistaan sidekudoksen koostumuksen, kollageenisäikeiden järjestäytymisen ja mekaanisten ominaisuuksien osalta. Esimerkiksi elastiinin määrä on vähäinen ihmisen ihosta varhaisessa sikiövaiheessa, kun taas fibronectiinin, hyaluronihapon ja kondroitiinisulfaatin pitoisuudet ovat korkeita, ja kollageenityyppien III ja I välinen suhde on suuri (17,23). Varhaisen sikiövaiheen haavoissa on hyvin vähän αSMA-positiivisia supistuvia myofibroblasteja (17). Toisin kuin aikuisella, sikiön fibroblastien haavaan tuottama soluväliaine muistuttaa enemmän kehittyvää ihoa, jolloin myös normaali soluväliaineen arkkitehtuuri ja lujuus säilyvät haavan parantuessa. Siten myös sikiön arvettomissa haavoissa on enemmän tyyppin III kollageenia (sikiöllä 30–60 %, aikuisella



KUVA 2. A) Kaksi vuotta vanha palovamman aiheuttama hypertrofinen arpi hartiaassa. B) Korvavalehden keloidit nuorella miehellä lävistyksen seurauksena.

10–20 %) kuin tyypin I kollageenia, ja runsaasti hyaluronihappoa. Sikiöllä on myös enemmän MMP-entsyymejä suhteessa niiden toimintaa estäviin TIMP:eihin, joten kollageenin hajotus on vilkasta (10,11,17,18).

Erityisen mielenkiintoinen ja johdonmukainen on ero TGF-kasvutekijöiden ilmenemisessä. Sikiön ihossa tuotetaan paljon TGF- α -reseptoriantagonistia, TGF- β 3:a (17,20). Se estää signaalinvälityksen ja edistää ihon kasvua ja morfogeneesiä. Haavassa TGF- β 3 vähentää monosyyttien ja makrofagiin määriä sekä kollageenin ja fibronektiinin varastointia granulaatiokudokseen. Kliinisissä kokeissa on osoitettu, että ihmisen haavaan injektoitu TGF- β 3 vähentää arvenmuodostusta merkittävästi ja saa aikaan terveen ihon kaltaisen kollageenin järjestäytymisen (4,24), mutta TGF- β 1 neutraloivien vasta-aineiden tehosta arvenmuodostukseen on ristiriitaista tutkimustietoa (4,25). Aikuisella haavan proliferaatiovaiheessa runsaasti tuottuvat TGF- β 1, TGF- β 2 ja PDGF lisäävät arpikudoksen muodostumista SMAD, MAPK/ERK ja muiden solunsisäisten signalointireittien välityksellä, ja näitä tekijöitä on sikiön haavassa vain vähäisiä määriä (17,20).

Hypertrofiset arvet ja keloidit

Pinnallisen ihovaurion paraneminen on yleensä tehokasta. Syvempien, verinahkaan ulottuvien haavojen paranemiseen voi liittyä arven

liikakasvua, mikä tuhoaa ihon normaalin järjestäytyneen rakenteen ja haittaa sen toimintaa (KUVA 1). Arven liikakasvua esiintyy hypertrofisissa arvilla ja keloideissa, joiden piirteet, syntymekanismit ja osin myös hoidot eroavat toisistaan (TAULUKKO) (4,5,25–27). Kliinisessä työssä hypertrofiset arvet ja keloidit sekoittuvat valitettavan usein – tosin joillakin potilailla saattaa samassa arvessa esiintyä molempien piirteitä.

Hypertrofinen arpi on ihosta koholla oleva kiinteä muutos (KUVA 2A), joka rajoittuu alkuperäisen haavan alueelle ja sijaitsee usein nivelten läheisyydessä tai muilla alueilla, joissa iho on venytyksessä (4,5). Hypertrofiset arvet kasvavat nopeasti 4–12 viikon kuluessa, ja niillä on taipumus kypsyä ja madaltua itsestään vuosien kuluessa.

Keloidi kasvaa alkuperäistä haavaa ympäröivän ihon alueelle (KUVA 2B), voi ilmaantua vasta vuosien kuluttua, kehittyy hitaammin, ja jatkaa kasvuaan kuin hyvänlaatuinen fibroproliferatiivinen kasvain (4,5,28). Keloidien tyyppipaikkoja ovat ihoalueet, joilta karvatupet puuttuvat eli kaula, rintakehä, hartiat ja yläselkä, korvavalehdet sekä alavatsa (5,28). Keloidi voi aiheutua erityyppisistä ihovaurioista kuten esimerkiksi raapaisut, hyttysten pistot, rokotukset, lävistyksen, aknemuutokset, leikkaushaavat tai palovammat (28). Keloideja esiintyy eniten tummaihoisilla sekä myös kiinalaisessa väestössä, ja keloiditaipumukseen liittyy vahva

mutta huonosti tunnettu geneettinen alttius (3).

Patologiset arvet eroavat toisistaan myös histologisesti ([KUVA 1E-F](#)). Hypertrofisissa arvissa on lukuisia aktiivisia α SMA-positiivisia myofibroblasteja, ja sidekudoksen kollageenisäikeet ovat järjestyneet yhdensuuntaisesti ihon epiteelin kanssa. Keloideissa havaitaan paksuja, sattumanvaraisesti suuntautuneita hyalisoituneita kollageenikimppuja (keloidinen kollageeni) (4,5).

Sekä hypertrofisten arpien että keloidien patogeneesi tunnetaan varsin huonosti (4,6). Onnistuneelle haavan paranemiselle on oleellista korjaavan kasvustimulaation riittävä kesto ja sen sammuminen aikanaan. Nykykäsityksen mukaan arven liikakasvua ohjaa ihon retikulaarisen verinahan tulehdusreaktio, jonka seurauksena arpikudokseen vaeltaa runsaasti tulehdus-soluja ja fibroblasteja, ja uudisverisuonten ja kollageenisäiekinppujen muodostuminen on vilkasta (28,29). Keloidikudoksessa vallitsee voimakas tulehdus ja tulehdusta aiheuttavien sytokiinien, kuten IL-1-, IL-6-, ja TNF- α -pitoisuudet ovat suuret. Tämä edistää kroonista tulehdusta ja saa aikaan keloidin kasvamisen alkuperäistä haavaa isommalle ihoalueelle. Hypertrofisissa arvissa tulehdusreaktio on heikompi kuin keloideissa. Keloidessa havaitaan paljon syöttösoluja, tulehdusta hillitseviä (M2) makrofageja sekä T- ja B-lymfosyyttejä. Koska tulehdus on keskeinen ilmiö arpeutumisen häiriöissä, tällä hetkellä käytössä olevat hoitomenetelmät tähtäävät tulehduksen hillitsemiseen tai estämiseen vaurioalueella ([TAULUKKO](#)) (5,25–27).

Hypertrofisten arpien ja keloidien patogeneesissa muita avaintekijöitä ovat fibroblastien ominaisuudet, erilaiset kasvutekijät ja sytokiinit sekä soluväliaineen uudismuodostus (2,11, 30,31). Keloideissa fibroblastien proliferaatio on voimakasta ja apoptoosi vähäistä normaaliin ihoon ja hypertrofisiin arpiin verrattuna. Hypertrofisille arville on puolestaan tyypillistä α SMA-positiivisten supistuvien myofibroblastien jatkuva läsnäolo. Runsaan fibroottisen arpikudoksen syntyyn vaikuttaa useiden kasvutekijöiden (TGF- β , PDGF, FGF, IGF) fibroblasteja stimuloiva vaikutus, jonka seu-

rauksena ne tuottavat enemmän kollageeneja ja muita soluväliosan komponentteja (10,29). Myös sidekudoksen hajotuksesta vastaavien MMP:iden tasoissa on havaittu muutoksia, muun muassa hypertrofisten arpien MMP-1-, MMP-2- ja MMP-9-pitoisuudet ovat normaalia pienemmät (10,11). Terveeseen ihoon verrattuna hypertrofisten arpien kollageenisynteesin on arvioitu olevan noin seitsen- ja keloidien jopa 20-kertainen. Hypertrofisissa arvissa kollageenityyppien I ja III suhde (6:1) on pienempi kuin keloideissa (17:1) ja lähempänä normaalin ihon arvoa (5:1) (11). Keloideissa kollageenin ristisidosten määrä on kaksinkertainen hypertrofisiin arpiin verrattuna, mikä johtaa paksujen kollageenikimppujen muodostumiseen. Myös hyaluronihappo- ja fibronectiinpitoisuudet ovat suurentuneet molemmissa patologisissa arpityypeissä.

Yhteenveto hypertrofisten arpien ja keloidien hoitovaihtoehtoista on esitetty [TAULUKOS-
SA](#) (5,25–27). Tarkempaa tietoa hoitovaihtoehtoista löytyy esimerkiksi hiljattain julkais-
tusta suomenkielisestä katsausartikkelista (5) sekä [TAULUKON](#) viitteistä.

Lopuksi

Palovammoista tai haavoista johtuva ihon arpeutuminen voi aiheuttaa merkittävää toimintakyvyn heikkenemistä ja henkistä kärsimystä. Lisäksi hoitojen kustannukset ovat huomattava rasite terveydenhuollolle. Arven liikakasvun ehkäisemisessä keskeisellä sijalla ovat tulehdusta lievittävät lääkehoidot ja haavan kuroutumista vähentävät kirurgiset toimenpiteet, mutta niiden avulla ei arpeutumista voida kokonaan estää. Haavan paranemisen molekulaariset mekanismit tunnetaan jo varsin hyvin, mutta perustutkimuksessa saavutettuja tuloksia ei kyetä vielä tehokkaasti hyödyntämään haavojen ja fibroottisten arpien hoidossa. Tutkimus arpikudoksen muodostumiseen vaikuttavista tekijöistä on tiivistä, ja uusia lääkkeitä testataan klinisissä kokeissa. Toiveissa on, että tulevaisuudessa nämä tutkimukset hyödyttävät sekä ihon patologisten arpien että muiden fibroottisten tilojen hoitoja. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res* 2012;49:35–43.
2. Hinz B. The role of myofibroblasts in wound healing. *Curr Res Transl Med* 2016; 64:171–7.
3. Halim AS, Emami A, Salahshourifar I, ym. Keloid scarring: understanding the genetic basis, advances and prospects. *Arch Plast Surg* 2012;39:184–9.
4. Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and hypertrophic scars. *Dermatol Surg* 2017;43:53–18.
5. Kaartinen I. Hypertrofisten arpien ja ke-loidien hoito. *Duodecim* 2016;132:1439–47.
6. Zhu Z, Ding J, Tredget EE. The molecular basis of hypertrophic scars. *Burns Trauma* 2016;4:2.
7. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 2003;83:835–70.
8. Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, ym. Myofibroblasts and mechanoregulation of connective tissue remodeling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3:349–63.
9. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, ym. Wound repair and regeneration. *Nature* 2008;453:314–21.
10. Caley MP, Martins VLC, O'Toole EA. Metalloproteinases and wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2015;4:225–34.
11. Xue M, Jackson CJ. Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2015;4:119–36.
12. Rohani MG, Parks WC. Matrix remodeling by MMPs during wound repair. *Matrix Biol* 2015;44:113–21.
13. Sinno H, Prakash S. Complements and the wound healing cascade: an updated review. *Plast Surg Int* 2013;2013:146764.
14. Driskell RR, Lichtenberger BM, Hoste E, ym. Distinct fibroblast lineages determine dermal architecture in skin development and repair. *Nature* 2013;504:277–81.
15. Driskell RR, Watt FM. Understanding fibroblast heterogeneity in the skin. *Trends Cell Biol* 2015;25:92–9.
16. Toriseva M, Laato M, Carpen O, ym. MMP-13 regulates growth of granulation tissue and modulates gene expression signatures involved in inflammation, proteolysis and cell viability. *PLoS ONE* 2012; 7:e42596.
17. Larson BJ, Longaker MT, Lorenz HP. Scarless fetal wound healing: a basic science review. *Plast Reconstr Surg* 2010;126: 1172–80.
18. Leawitt T, Hu MS, Marshall CD, ym. Scarless wound healing: finding the right cells and signals. *Cell Tissue Res* 2016;365:483–93.
19. Häkkinen L, Uitto VJ, Larjava H. Cell biology of gingival wound healing. *Periodontology* 2000;24:127–52.
20. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med* 2014;6:265sr6.
21. Ferguson MW, O'Kane S. Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2004;359:839–50.
22. Martin P, D'Souza D, Martin J, ym. Wound healing in the PU.1 null mouse – tissue repair is not dependent on inflammatory cells. *Curr Biol* 2003;13:1122–8.
23. Coolen NA, Schouten KC, Middelkoop E, ym. Comparison between human fetal and adult skin. *Arch Dermatol Res* 2010; 302:47–55.
24. Ferguson MW, Duncan J, Bond J, ym. Prophylactic administration of avotermin for improvement of skin scarring: three double-blind, placebo-controlled, phase I/II studies. *Lancet* 2009;373:1264–74.
25. Khansa I, Harrison B, Janis JE. Evidence-based scar management: how to improve results with technique and technology. *Plast Reconstr Surg* 2016;138:165S–78S.
26. Ogawa R, Akaishi S, Kuribayashi S, ym. Keloids and hypertrophic scars can now be cured completely: recent progress in our understanding of the pathogenesis of keloids and hypertrophic scars and the most promising current therapeutic strategy. *J Nippon Med Sch* 2016;83:46–53.
27. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, ym. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med* 2011;17:113–25.
28. Mari W, Alsabri SG, Tabal N, ym. Novel insights on understanding of keloid scar: article review. *J Am Coll Wound Spec* 2016; 7:1–7.
29. Ogawa R. Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis. *Int J Mol Sci* 2017; 18:E606.
30. Andrews JP, Marttala J, Macarak E, ym. Keloids: the paradigm of skin fibrosis – pathomechanisms and treatment. *Matrix Biol* 2016;51:37–46.
31. Lian N, Li T. Growth factor pathways in hypertrophic scars: molecular pathogenesis and therapeutic implications. *Biomed Pharmacother* 2016;84:42–50.

RITVA HELJASVAARA, dosentti, yliopistotutkija
 SANNA-MARIA KARPPINEN, FT, tutkijatohtori
 TAINA PIHLAJANIEMI, professori, tutkimusrehtori

Oulu Center for Cell-Matrix Research
 Solujen ja soluväliaineen tutkimuksen huippuyksikkö ja
 Biocenter Oulu, Biokemian ja molekyyliäätieteen
 tiedekunta, Oulun yliopisto

MINNA KUBIN, LT, ihotautien ja allergologian
 erikoislääkäri

KAISA TASANEN, professori, ylilääkäri

Oulu Center for Cell-Matrix Research
 Ihotautien klinikka, Oulun yliopistollinen sairaala ja
 MRC Oulu, PEDEGO-tutkimusryhmä, Lääketieteellinen
 tiedekunta, Oulun yliopisto

SIDONNAISUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

SUMMARY

Wound healing and pathological scarring

Efficient woundhealing is crucial because of the vital barrier function of the skin. Multiple tightly coordinated regenerative responses are involved in the healing process, including hemostasis, migration of various cell types into the wound, inflammation, angiogenesis, and formation of the extracellular matrix. This review summarizes the phases of acute wound healing and excessive scarring which can lead to formation of hypertrophic scars or keloids, the two types of fibrotic scars that can cause significant functional or aesthetic disadvantage. Understanding of the mechanisms of wound healing is pivotal for developing new therapies to prevent fibrotic scarring of large skin wounds caused by burns or other traumas.