

Patofiziologija cijeljenja rane

TOMISLAV NOVINŠČAK i MARINKO FILIPOVIĆ¹

Zavod za hitnu medicinu Međimurske županije i 1. županijska bolnica Čakovec,
Odjel za vaskularnu i opću kirurgiju, Čakovec, Hrvatska

Cijeljenje je osnovni fiziološki, no izrazito kompleksan, logičan i koordiniran proces djelovanja specifičnih molekula i stanica s ciljem uspostavljanja normalne funkcije i strukture ozlijeđenog tkiva. U svojoj je biti genetski definiran i vođen fizikalnim i kemijskim djelovanjima, a kod živih bića je uglavnom, uz rijetke iznimke (salamander, fetus), nesavršen ali zadovoljavajuć proces sanacije poremećenog tkiva. Produblivanjem znanja o patofiziološkim mehanizmima u podlozi poremećenog defektnog cijeljenja, može se reći da usavršujemo jednu od osnovnih biti medicine (*ars medica* – umijeće liječenja). U ovom preglednom članku cilj nam je naglasiti važnost poznavanja normalnog cijeljenja i patofiziologije kroničnog i poremećenog cijeljenja. Raspravljamo o raznim faktorima koji utječu na cijeljenje i dovode do poremećenog cijeljenja, što u konačnici čini i osnovu za kvalitetniji klinički rad i pristup skrbi kroničnih i teško cijeljujućih rana.

KLJUČNE RIJEČI: cijeljenje rane, patofiziologija, kronična rana, usporeno cijeljenje

ADRESA ZA DOPISIVANJE: Dr. sc. Tomislav Novinščak, dr. med.
Zavod za hitnu medicinu Međimurske županije
I. G. Kovačića 1 E
40 000 Čakovec, Hrvatska

UVOD

Jedna od osnovnih bioloških značajki živih bića pa tako i čovjeka, jest genetski regulirana sposobnost regeneracije ozlijeđenih tkiva. Cijeljenje spada u osnovne, ali i iznimno kompleksne i savršeno orkestrirane fiziološke procese čovjeka. I dok neka evolucijski niža živa bića (salamander) ili ljudski fetus još uvijek posjeduju sposobnost sanacije rane originalnim tkivom - regeneracijom, cijeljenje kod čovjeka ni u najidealnijim uvjetima nije savršeno već rezultira ožiljkastim tkivom, koje u najvećoj mjeri mimikrira originalno tkivo. Cijeljenje svakog tkiva prolazi iste četiri faze čime je u svom načelu konzervativan događaj u bilo kojem dijelu tijela. Cijeljenje rane se može definirati kao kompleksan, dinamičan, susljedan proces djelovanja specifičnih molekula i stanica s ciljem uspostavljanja normalne funkcije i strukture ozlijeđenog tkiva. Proces cijeljenja se sastoji od četiriju vrlo povezanih i preklapajućih faza: hemostaze, upale, proliferacije i rezolucije (tkivnog remodeliranja) (1). Te se faze pojavljuju u pravilnom slijedu, u određenom specifičnom vremenu i trajanju, međusobno su povezane i međuovisne te reguliranog optimalnog intenziteta (2) (tablica 1).

Postoje brojni faktori koji nepovoljno utječu na normalan, idealan, genetski određen proces cijeljenja, uzrokujući time nepravilno ili narušeno cijeljenje tkiva (tablica 2) (3).

Tablica 1. Proces normalnog cijeljenja rane (3)

Faza	Stanični i biofiziološki događaji
Hemostaza	1. vaskularna konstrikcija 2. agregacija trombocita, degranulacija i formiranje fibrina (ugrušak - tromb)
Inflamacija (upala)	1. infiltracija neutrofila 2. infiltracija monocita i diferencijacija u makrofage 3. limfocitna infiltracija
Proliferacija (bujanje)	1. re-epitelizacija 2. angiogeneza 3. sinteza kolagena 4. formiranje ekstracelularnog matriksa (ECM)
Remodeliranje (rezolucija)	1. remodeliranje kolagena 2. vaskularno sazrijevanje i regresija

Tablica 2. Faktori koji utječu na cijeljenje (3)

Lokalni faktori	Sistemske faktori
<ul style="list-style-type: none"> • Oksigenacija • Infekcija • Strano tijelo • Venska suficijencija 	<ul style="list-style-type: none"> • Godine i spol • Spolni hormoni • Stres • Ishemija • Bolesti: dijabetes, žutica, uremija, fibroza, nasljedni poremećaji cijeljenja, poremećaji zgrušavanja, metaboličke bolesti • Pretilost • Lijekovi: kortikosteroidi, NSAR, kemoterapija, imunosupresivi • Alkoholizam i pušenje • Imunokompromitirana stanja: rak, AIDS, radioterapija • Prehrana i stanje hidriranosti

Rane koje cijele poremećeno, teško cijeljujuće rane i kronične rane, u biti ne uspijevaju proći kroz normalne stadije cijeljenja. Takve rane ulaze u stanje prolongirane ili repetitivne upale zbog zakašnjelog, nekompletnog ili nekoordiniranog procesa cijeljenja.

Najčešće se kod poremećenog cijeljenja radi o ulceracijama različitih tipova, akutnih ili kroničnih rana, tipičnog ili atipičnog oblika. Istraživanje i razumijevanje procesa cijeljenja u posljednjih je nekoliko dekada ponovno u središtu interesa raznih međunarodnih strukovnih udruga i biomedicinskih znanstvenika. Napori koji se ulažu mogli bi uroditi rezultatima i smanjiti ionako velike financijske, društvene i socijalne probleme, kojima kronične rane more sustav i pojedinca.

CILJ

U ovom preglednom članku nastojimo naglasiti važnost poznavanja normalnog cijeljenja i patofiziologije kroničnog i poremećenog cijeljenja. Raspravljamo o faktorima koji utječu na poremećeno cijeljenje. Teorijskim uvidom u osnove cijeljenja, širinu i kompleksnost mogućih poremećaja omogućuje se kvalitetniji klinički rad i pristup zbrinjavanju kroničnih rana.

PROCES CIJELJENJA RANE

Normalno cijeljenje započinje u trenutku ozljede tkiva. Najraniji događaj je *vazodilatacija* koja slijedi kratkotrajnu vazokonstrikciju arteriola (uzrokovana snažnim vazokonstriktorima tromboksanim i prostaglandinima). Kako krv ispuni mjesto ozljede, trombociti dolaze u direktan kontakt s izloženim kolagenom i drugim elementima ekstracelularnog matriksa (ECM) rezultat čega je konformacijska promjena trombocita, koja ih time aktivira. Stimulirani trombociti sada počinju izlučivati faktore zgrušavanja, koji dovode do stvaranja fibrinskog ugruška na mjestu rane. Osim faktora zgru-

šavanja trombociti izlučuju i brojne biološki aktivne proteine (*citokine i faktore rasta*). Kontrolirana regulacija otpuštanja tih polipeptida i glikopeptida centralni je "orkestracijski" događaj u cijeljenju rane. Među najvažnijim primarnim faktorima su PDGF (Platelet Derived Growth Factor) i TGF- β (*Transforming Growth Factor - beta*). PDGF je kemijski signal (*kemotaksija*) za migraciju neutrofila, makrofaga, glatkih mišićnih stanica i fibroblasta. Sličan učinak ima i TGF- β , koji je osim kemotaksije i glavni stimulator leukocita na izlučivanje obilja dodatnih citokina (5).

Prvi iz loze leukocita, kemoatraktantima privučeni, su neutrofili. Obiljem neutrofila u rani, 12-24h poslije ozljede, započinje *inflamatorna faza*. Njihova je glavna funkcija: odstranjenje stranog materijala, bakterija, neučinkovitih domaćinskih stanica, uništenih dijelova stanica i komponenti originalnog vezivnog matriksa. Mastociti, uglavnom prisutni u preostalom tkivu rane, su također bitne stanice karakteristične za upalnu fazu. Izlučuju stanične granule, bogate enzimima i aktivnim aminima (histamin, serotonin, bradikinin) čime nastaje povećana permeabilnost krvnih žila i druge važne promjene. Vazodilataciju time slijedi *povećana permeabilnost* krvnih žila i staza krvi. Akumulirani leukociti duž vaskularnog endotela (*marginacija*), mijenjaju oblik i prelaze kroz stijenu krvne žile između staničnih spojeva (*diapedeza*) i ulaze u intersticijsko tkivo i ranu (*kemotaksija*) (5). Svi učinci produkata upalnih stanica (enzimi, amini, citokini, faktori rasta, i dr.) dovode u okolnom tkivu do: širenja krvnih žila/crvenilo – *rubor*, povećane temperature – *calor*, edema/otekline – *tumor* i podraženosti živčanih ogranaka/boli – *dolor*. Promjene koje su još od doba Celsusa (25. – 50. g. pne.) poznate kao tipični znaci upale. Savi neutrofili nisu najbitniji i neophodni za normalno cijeljenje rane, jer njihovo antibaktericidno i fagocitičko djelovanje je uvelike prevladano učincima koje ostvaruju makrofazi. (op. autora: sterilne incizije cijele bez neutrofila).

Nakon 48 h, aktivacijom fiksni tkivni makrofaga i prelaskom cirkulirajućih monocita iz krvi u tkivo nastaju vjerojatno najbitnije upalne stanice u procesu cijeljenja – specijalizirani fagociti cijeljenja. Njihov je potencijal fagocitoze (proždiranja) velik i time se dovršava proces debridmana rane. Induciraju apoptozu neutrofila, izlučuju baktericidan dušični-oksidi (NO), a osim toga izlučuju i dodatne količine citokina ubrzavajući privlačenje fibroblasta i mioblasta na mjesto rane (6). Također izlučuju bitne proteinaze, *matriks-metaloproteinaze* (MMP-1, MMP-2, MMP-3 i MMP-9), koje pregrađuju ekstracelularni matriks (ECM) i promoviraju stanično kretanje kroz ECM i reguliraju ECM pregradnju (4). Pri kraju upalne faze, obilje citokinima i faktorima rasta posredovano signaliziranje među stanicama rezultira ciljanom i energičnim odgovorom vezivnih stanica (fibroblasta, mioblasta) na ubranu proizvodnju i odlaganje vezivnog materijala na mjestu ozljede, čime započinje *proliferacijska faza*.

Četiri su glavna događaja ove faze: *fibroplazija, angiogeneza, epitelizacija i kontrakcija*. Fibroblasti, nastali diferencijacijom mirujućih mezenhimnih pluripotentnih stanica preostalog vezivnog tkiva, prevladavaju i osiguravaju materijal za pregradnju prvotnog fibrinskog matriksa, privremeni ECM. TGF- β iz trombocita, makrofaga i T-limfocita je glavna kontrolna signalna molekula ove faze, koja regulira funkcije fibroblasta. Ima trostruko djelovanje na izgradnju ECM. 1. Povećava transkripciju gena za kolagen, proteoglikane i fibronektin, 2. smanjuje sekreciju MMP odgovornih za razbijanje strukture ECM i 3. stimulira tkivne inhibitore MMP (TIMP). S obzirom na visoke metaboličke zahtjeve u rani postoji pojačana potreba za kisikom i nutrijentima. Lokalni faktori rane kao što su: niski pH, niski O₂, laktati; zajedno sa stimulacijom vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) i faktorima rasta fibroblasta (bFGF) i TGF- β , iniciraju proces nastanka krvnih žila – neovaskularizaciju (angiogeneza). U ovoj fazi, kombinaciji guste vaskularne mreže, fibroblasta i makrofaga uronjenih u provizionalni matriks veziva, govorimo o zdravom *granulacijskom tkivu*. Iz bazalnih epidermalnih stanica, keratinocita, s rubova rane (pod utjecajem epidermalnog faktora rasta EGF) napreduje proces zvan epitelizacija. Migriranje keratinocita preko rane se odvija karakteristično u maniri preklapajućih listića (*epibolija*). Istodobno s migracijom proliferiraju bazalne stanice debljajući time sloj epitela. Tek kad je rana u cijelosti prekrivena keratinocitima, započinje njihova dioba i maturacija. Nastaju kolumne i stratifikacija keratinocita. Miofibroblasti, diferencirani većinom iz tzv. satelitskih rezervnih pluripotentnih stanica, osiguravaju kontrakciju rane. **Remodeliranje** je posljednja faza. Konačni ECM (zamjensko vezivno tkivo rane) je dinamična tvorevina pod utjecajem brojnih enzima, koji ga pregrađuju (remodeliraju). Tijekom ove faze rana postupno dobiva na čvrstini (do maksimalno 80 % inicijalne snage), a sam proces remodeliranja traje do oko godinu dana.

ISHODI CIJELJENJA

Postoje četiri osnovna odgovora tkiva na ozljedu: (a) *Normalan popravak* slijedi kada je uspostavljena ravnoteža stvaranja i remodeliranja ožiljka i tipičan je za većinu cijeljenja; (b) *Regeneracija* je točno nadomještanje ozlijeđenog dijela tkiva originalnim tkivom i kod čovjeka je prisutna samo u fetalnoj dobi; (c) *Ekscesivno cijeljenje* je patološko, a karakterizirano je pretjeranom proizvodnjom vezivnih komponenata. Rezultat je promjena strukture i time gubitka funkcije. Fibroza (hipertofični ožiljak, keloid), striktura, adhezije, kontrakture su samo neki primjeri takvog ekscesivnog cijeljenja. (d) Defektno cijeljenje pak nastaje kod insuficijencije odlaganja i izgradnje vezivnog matriksa, a tkivo je slabo do točke raspadanja. Kronične nesanimirajuće ulceracije su

primjer takvog patološkog cijeljenja. Prekomjerna infiltracija upalnih stanica u rani podržava kronični upalni proces. Neutrofil i makrofagi izlučuju brojne enzime, MMP i elastaze, koje razgrađuju ECM i stanične signalne molekule. Dodatno, u takvim ranama perzistira milje reaktivnih kisikovih supstancija, koje dodatno oštećuju stanice i proces cijeljenja (7).

Iako je nastanak rana različitih uzroka (mehanički, fizikalni, kemijski, infektivni, hipostatski, ishemijski, neuropatski), u svojoj biti akutna rana cijeli istim, kaskadnim, procesom. Kontinuirano izlaganje akutne rane uzročnom podražaju bez iznimke dovodi do nastanka kronične rane (rana koja ne cijeli duže od 6 tjedana). No, bez obzira na uzrok postoje brojni faktori, koji često višestruko ometaju normalni proces cijeljenja.

PATOFIZIOLOGIJA

Godine – Iako su razlike naravno individualne, činjenica je da s porastom godina opada intenzitet proliferacijske faze (granulacije, ožiljkavanja, epitelizacije). S obzirom da u osoba starije dobi, bez sistemskih bolesti, sterilne (incizijske) rane saniraju ubrzano i gotovo savršeno, plauzibilnije su teorije koje naglašavaju da su defekti u zacjeljivanju rana starijih osoba posljedica smanjenog kapaciteta upalnog odgovora odnosno sinteze faktora rasta. Smanjena sposobnost sinteze kolagena i narušena arhitektonika vezivnog tkiva dodatno smanjuju mogućnost sanacije rana s velikim defektima tkiva.

Infekcije – Vjerojatno najčešći uzrok usporenog ili defektnog cijeljenja je produženi upalni proces rane zbog infektivnog materijala. Količina bakterija >10⁵, prisutnost hemolitičkih uzročnika ili endotoksina gotovo u potpunosti eliminira mogućnost sanacije rane. Produkti ili dijelovi bakterija su potentni stimulatori sinteze MMP, faktora rasta i citokina. Bakterijske proteinaze termolizinske porodice (*Pseudomonas, Serratia*) aktiviraju inaktivne prekursore MMP, dok fosfolipaza C pojačava sintezu MMP-9 sprječavajući epitelizaciju.

Malnutricija – Pothranjene osobe imaju bitno reduciranu sposobnost odlaganja kolagena u ECM. Iako ne postoji optimalni kalorijski indeks, nepobitno postoji korelacija malnutricije s komplikacijama cijeljenja. Hipovitaminoze (vjerojatno svih vrsta) u pothranjene osobe utječu na depleciju enzimskih i koenzimskih aktivnosti. Metali u tragovima su izrazito potrebni u građi MMP (npr. cink) ili faktora rasta (npr. bakar za VEGF). Hidratacija tkiva je od krucijalne važnosti u normalnom cijeljenju. U posljednje vrijeme naglašava se L-arginin, aminokiselina koja, kao nezaobilazan izvor sinteze NO (metabolički procesi, imunološki odgovor, epitelizacija), bitno utječe na poboljšano odlaganje ko-

lagena u ECM. Glutamin potiče aktivaciju upalnih stanica. Glicin koči prekomjernu upalnu reakciju.

Pušenje – Nikotin je snažan vazokonstriktor; hidrogen cijanid je inhibitor oksidacije u enzimima. Pušenje povećava agregaciju trombocita, smanjuje aktivaciju upalnih stanica i šteti u svim fazama cijeljenja.

Vaskulopatije (makrocirkulacijske, mikrocirkulacijske) – dovode do lokalne ishemije na mjestu sanacije, onemogućavajući normalnu oksidaciju i sprječavajući dotok nutrijenata povećanim potrebama tijekom svih faza cijeljenja. Kronična venska insuficijencija i periferne angiopatske bolesti direktno dovode do defekta integriteta tkiva, ulceracija, i čine veliki udio u kroničnim teško- sanirajućim ili nesanirajućim ranama (arterijski, venski i miješani ulkusi).

Dijabetes melitus – Mikroangiopatske promjene s posljedičnom obliteracijom stvaraju ishemičke uvjete cijeljenja, dok su promjene u vaza nervorum zajedno s intramuralnom akumulacijom konačnih produkata glikozilacije najodgovornije za neuropatije. Senzorna, motorna i autonomna neuropatija su odgovorni za nastanak najčešće dijabetičke kronične rane - neuropatskog ulkusa.

Kortikosteroidi, ionizirajuće zračenje, kemoterapija, nasljedni sindromi samo su dotani faktori koji na specifične načine bitno utječu na defektno cijeljenje.

ZAKLJUČAK

Kronične i teško sanirajuće rane znatno doprinose morbiditetu pa čak i mortalitetu mnogih pacijenata. Rastući je trend učestalosti kroničnih rana, a njihovo je zbrinjavanje izrazito skup i težak klinički i socijalni problem. Napredovanjem znanstvenih spoznaja o tom jedinstvenom biološkom procesu normalnog i patološkog cijeljenja omogućuje specijalisti za rane bolji uvid u mogućnosti intervencija tijekom cijeljenja.

LITERATURA

1. Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. *World J Surg*. 2004; 28: 321-6.
2. Mathieu D, Linke JC, Wattel F. Non-healing wounds. U: Mathieu DE, ed. *Handbook on hyperbaric medicine*. Netherlands: Springer, 2006. 401-27.
3. Guo J, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *Dent Res* 2010; 89: 219-29.
4. Parks WC. Matrix metalloproteinases in repair. *Wound Repair Regen* 1999; 7: 423
5. Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(7 Suppl): 12-34.
6. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 958-69.
7. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: An overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Frontiers in Bioscience* 2004; 9: 283-9.

SUMMARY

PATOPHYSIOLOGY OF WOUND HEALING

T. NOVINŠČAK and M. FILIPOVIĆ¹

*Department of Emergency Medicine, Međimurje County and
¹Čakovec General Hospital, Department of Surgery, Čakovec, Croatia*

Wound healing is a basic, highly complex, logical and well orchestrated physiologic process of interaction of various specific molecules and cells in normal tissue function and structure restoration. In essence, genetically defined and by refined physical and chemical forces driven process, in most living beings wound healing leads to imperfect but sufficient tissue repair. Some rare exceptions in wound healing, like salamander or human fetus, that can achieve complete and perfect regeneration provide us with some new horizons. The knowledge of the normal healing phases, as well as insight into the pathophysiology mechanisms, have upgraded one of the four basic contemporary medicine principles (*ars medica*, the art of healing). This article emphasizes the importance of normal wound healing attainment and numerous factors that impair healing processes, thus resulting in chronic wounds or delayed wound healing. Apparently, a broader insight into the wound healing processes allows various clinicians a slightly more sovereign and efficient chronic wound care.

KEY WORDS: wound healing, pathophysiology, chronic wound, delayed healing