

## HISTOMORPHOLOGICAL SKIN CHANGES IN THE WOUND HEALING PROCESS AFTER SURGICAL INTERVENTION

### HISTOMORFOLOŠKE PROMENE KOŽE U PROCESU ZARASTANJA RANE NAKON HIRURŠKE INTERVENCIJE

Martin Neorčić<sup>1</sup>, Aleksandra Fejsa Levakov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, Srbija

<sup>2</sup> Klinički centar Vojvodine, Centar za patologiju i histologiju, Novi Sad, Srbija

**Correspondence:** martinneorcic97@gmail.com

#### Abstract

**Introduction:** The process of wound healing is best represented by an uninfected surgical wound. It is characterized by the formation of granulation tissue, with migration and proliferation of fibroblasts, neoangiogenesis and production of extracellular matrix. Granulation tissue is gradually replaced by scar made up of connective tissue and, in most cases - the process is ended up in three or four weeks. The whole process takes about six weeks and a newly formed scar has approximately 90% of strength of the intact skin.

**Aim:** The aim of this paper is the examination of histomorphological changes in the skin during wound healing by first intention.

**Material and methods:** Six groups are formed based on the age of the wounds. In each group we searched for changes in epidermis, collagen fibers, fibroblasts, capillaries, inflammatory infiltrate and hypodermis. Tissue biopsies were stained with hematoxylin-eosin, Mallory trichrome stain, silver impregnation and immunohistochemically for CD31, collagen IV and h-caldesmon.

**Results:** Analyzing the wounds in different stages of healing we have observed histomorphological changes that could be described chronologically. In each group we chose the most representative biopsy with visible location of surgical cut, and clear histological changes of the repairing process specific for every period.

**Conclusion:** After the surgical incision, the process of skin repair takes place to form a new scar made up of tissue different from the surrounding intact skin. The scar shows irregular architectonics of collagen fibers, loss of skin appendages in dermis, and thicker epidermis.

#### Keywords:

skin,  
histomorphological  
changes,  
wound healing by first  
intention

## Sažetak

**Uvod:** Proces zarastanja rane idealno je posmatrati na neinficiranoj hirurškoj rani nastaloj per primam intentionem. Ovaj proces obeležen je stvaranjem granulacionog tkiva, migracijom i proliferacijom fibroblasta, angiogenezom i stvaranjem ekstracelularnog matriksa. Granulaciono tkivo se postupno zamenjuje vezivnim tkivom ožiljka i najčešće se taj proces okončava u periodu 3 do 4 nedelje od nastanka rane. Zarastanje se završava u toku 6. nedelje i novostvoreno tkivo ima približno 90% čvrstoće okolne kože.

**Cilj:** Cilj rada je ispitivanje histomorfoloških promena kože u procesu zarastanja rane koja je nastala per primam intentionem.

**Materijal i metode:** Formirano je šest grupa na osnovu starosti rane. U svakoj grupi su posmatrane promene na epidermu, dermisu - kolagenim vlaknima, fibroblastima, kapilarima i u inflamatornom infiltratu. Preparati su bojeni hematoksilin-eozinom, trihromom po Maloriju (*Mallory*), impregnacijom srebrom po Gemeriju (*Gömöri*) i imunohistohe-mijskim metodama na CD31, kolagen IV i h-kaldezmon.

**Rezultati:** Analizirani su preparati sa jasno vidljivim mestom hirurškog reza i jasnim histomorfološkim promenama za odgovarajući period. Histološke karakteristike svakog preparata detaljno su opisane u rezultatima, uz prikaz preparata bojenim različitim bojenjima na različitim uveličanjima.

**Zaključak:** Nakon hirurške intervencije dolazi do zarastanja kože i stvaranja ožiljka koji se histomorfološki razlikuje u odnosu na okolnu intaktnu kožu. Mikroskopski posmatran preparat ožiljka ukazuje na promene u arhitektonici kolagenih vlakana, gubitak kožnih adneksa, te na zadebljali epidermis.

### Ključne reči:

koža,  
histomorfološke  
promene,  
zarastanje rane per  
primam intentionem

## Uvod

Zarastanje predstavlja zamenu oštećenog tkiva novostvorenim tkivom. Proces zarastanja rane je najbolje posmatrati na neinficiranoj rani nastaloj prilikom hirurške intervencije (1). Ivica rane su tada postavljene neposredno jedna uz drugu i takav tip zarastanja označava se kao per primam intentionem (2). Takva rana se ubrzo ispuni ugruškom i dolazi do stvaranja kraste koja ima ulogu u sprečavanju infekcije (1).

U toku prva 24 časa od nastanka rane, na ivicama rane se razvija akutna zapaljenjska reakcija koju karakteriše pojava ekstravaziranih neutrofilnih granulocita (2). Epiderm zadebljava usled pojačane mitotičke aktivnosti bazalnog sloja i dolazi do migracije bazalnih ćelija centripetalno u odnosu na ranu (1). U dobro zašivenim ranama u roku od 48 sati dolazi do potpunog prekrivanja rane slojem epitelnih ćelija (3). Do kraja trećeg dana od nastanka rane neutrofilni granulociti su zamenjeni makrofagima koji nastavljaju sa fagocitozom ćelijskog detritusa (2). Makrofagi su izvor citokina koji stimulišu proliferaciju ćelija koje imaju ulogu u zarastanju rane (4).

Proces zarastanja rane obeležen je stvaranjem granulacionog tkiva, tj. migracijom i proliferacijom fibroblasta, angiogenezom i stvaranjem ekstracelularnog matriksa (1). Dokazano je da je granulaciono tkivo fiziološki deo procesa zarastanja rane (4). U sterilnim uslovima granulaciono tkivo se stvara 3. dana od nastanka rane, a svoj najveći volumen dostiže u periodu od 4. do 7. dana od nastanka rane. U tom periodu maksimalna je i neovaskularizacija u kojoj glavnu ulogu imaju endotelne ćelije koje su stimulisane citokinima poreklom iz makrofaga granulacionog tkiva (4). Epiderm je u potpunosti završio uspostavljanje arhitektonike i prisutni su svi slojevi koji su

zastupljeni i u okolnom epidermu (1).

U toku druge nedelje dolazi do proliferacije fibroblasta i aktivnog deponovanja kolagena III u dermu (1). Granulaciono tkivo se zatim postupno zamenjuje ožiljnim fibroznom vezivnim tkivom i najčešće se taj proces okončava u periodu od 3 do 4 nedelje od trenutka nastanka rane (4). Sa povećanjem udela kolagena u dermu dolazi do smanjenja broja makrofaga i regresije kapilarnih krvnih sudova (1). Fibroblasti postaju osnovna ćelijska komponenta i takvo tkivo se naziva fibrozno tkivo i predstavlja rani ožiljak, u kojem su ćelije i dalje zastupljenije od međućelijskog matriksa (4).

Fibroblasti u toku tkivne migracije deponuju kolagen, ali istovremeno luče i tkivne proteaze (5). Proteaze u toku narednog perioda razgrađuju kolagen III, a fibroblasti istovremeno vrše njegovu zamenu kolagenom I. Ovaj proces se završava u toku 6. nedelje i novostvoreno tkivo ima približno 90% čvrstine okolne kože. Razlog za narušenu čvrstinu reparisanog tkiva leži u nesavršenosti arhitektonike novostvorenih kolagenih vlakana (4). Tokom ovog procesa ne dolazi do obnavljanja kožnih adneksa (2).

Bez obzira na nesavršenosti per primam intentionem procesa zarastanja, ono predstavlja najbolji mogući ishod prilikom svake hirurške intervencije gde dolazi do narušavanja integriteta kože (3).

Mnogobrojna istraživanja su rađena u oblasti zarastanja rane na koži, međutim, malobrojna su rađena na ljudskoj koži jer većina ispitivača koristi eksperimentalne životinje kao organizme koji imaju sličan mehanizam zarastanja rane kao čovek.

Cilj istraživanja je utvrđivanje i opisivanje histomorfoloških promena kože (navedenih u odeljku "materijal i metode") u procesu zarastanja rane koja je nastala per primam intentionem u periodu od 10. do 90. dana.

## Materijal i metode

Materijal, koji je korišćen za potrebe rada, dobijen je iz Centra za patologiju i histologiju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu. Biopsijski preparati kože predstavljaju reekscizione (proširene ekscizione) uzorke kože kod pacijenata kojima je prethodno dijagnostikovano melanom. Preparati su posmatrani na svetlosnom mikroskopu (*Leica DMLB*) na uvećanju od 20 do 400 x, a zatim su najreprezentativniji fotografisani (*Leica MC190 HD*) na uvećanjima od 50 do 400 x.

Preparati su hronološki predstavljeni, tako da naj-svežija rana ima 10 dana, zatim 16 dana, 22 dana, 38 dana, 73 dana, dok je najstariji biopsijski material uzet 90 dana od trenutka nastanka rane.

Analizirane su sledeće strukture:

- epiderm iznad rane u odnosu na okolni epiderm,
- novoformirani kapilarni krvni sudovi,
- proliferacija kolagenih vlakana,
- proliferacija fibroblasta,
- inflamatorni infiltrat.

Analizirane strukture nisu kvantitativno mere nego su opisane pomoću deskriptivne metode u rezultatima.

Biopsijski uzorci su fiksirani u 10% puferizovanom formalinu, kalupljeni u parafinu i zatim sečeni na histološke rezove debljine od 5 do 7 mikrometara. Nakon toga, rezovi su bojeni raznim tehnikama:

1. hematoksilin-eozin (HE) bojenje - hematoksilin boji jedarca u tamnoplavu, dok su acelularne strukture obojene eozinom u ružičasto;
2. trihrom prema Maloriju (*Mallory*) (MT) - jedarca su smeđoplava, citoplazma je crvena, sekreti su crveni ili zeleni, dok su mišićna i kolagena vlakna plava;
3. impregnacija srebrom po Gemeriju (*Gömöri*) (G) - boji kolegena vlakna u zlatnonarandžastu;
4. CD31 imunohistohemijsko bojenje (CD31) - boji tkiva sa CD31 receptorom u smeđe;
5. kolagen IV imunohistohemijsko bojenje (CIV) - boji tkiva sa kolagenom IV u smeđe;
6. h-kaldezmon imunohistohemijsko bojenje (hC) - boji tkiva h-kaldezmonom u smeđe.

## Rezultati

Posmatrajući preparate resekcionih rubova kože u različitim stadijumima zarastanja rane, uočene su histomorfološke promene koje mogu biti opisane hronološki. Za svaki vremenski period je izabran reprezentativni uzorak na osnovu prisustva jasno uočljivog mesta prethodnog hirurškog reza i očuvane strukture okolne intaktne kože. Kriterijum za izbor određenog uzorka je jasna uočljivost svih posmatranih struktura kože. Starost i zdravstveno stanje pacijenta, kao i uslovi sredine u kojoj rana zarasta mogu imati uticaj na proces zarastanja, tako da su moguća blaga odstupanja u određenim grupama.

### Rana stara 10 dana

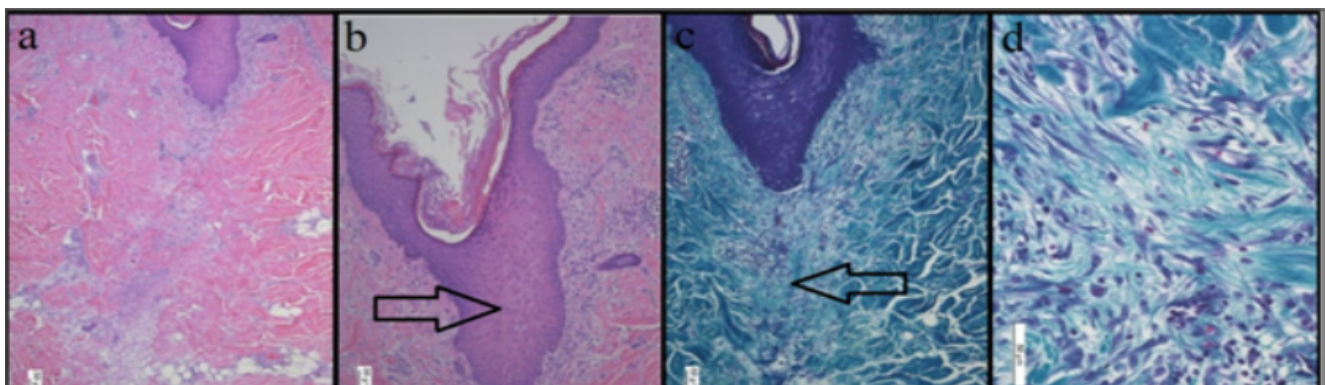
Epiderm je izrazito proliferisao u ožiljku starosti 10 dana (**slike 1a, 1b**). U dermu je narušena arhitektonika sa jasnim prekidom kolagenih vlakana u predelu hirurškog reza (**slika 1a**). Rez je ispunjen granulacionim tkivom u kome su prisutni mnoštvo sitnih kapilara i amorfn masa novosintetisanog kolagena, kao i inflamatorni infiltrat sa brojnim makrofagima. Uočava se i prisustvo fibroblasta. Na preparatu obojenom prema Maloriju jasno može da se uoči svetlije područje u predelu narušene arhitektonike kolagena (**slike 1c, 1d**).

### Rana stara 16 dana

Epidermis i dalje pokazuje znake hipertrofije (slika 2a). Polako dolazi do uspostavljanja arhitektonike novoformiranih kolagenih vlakana, koja su još uvek tanka, bleđa i nejasno usmerena u prostoru (slike 2b, 2c). Broj krvnih sudova se nije značajno promenio, niti se promenila širina lumena kapilarnih krvnih sudova. Smanjuje se broj inflamatornih ćelija. Fibroblasti nisu pretrpeli značajnije promene (**slike 2d, 2e**).

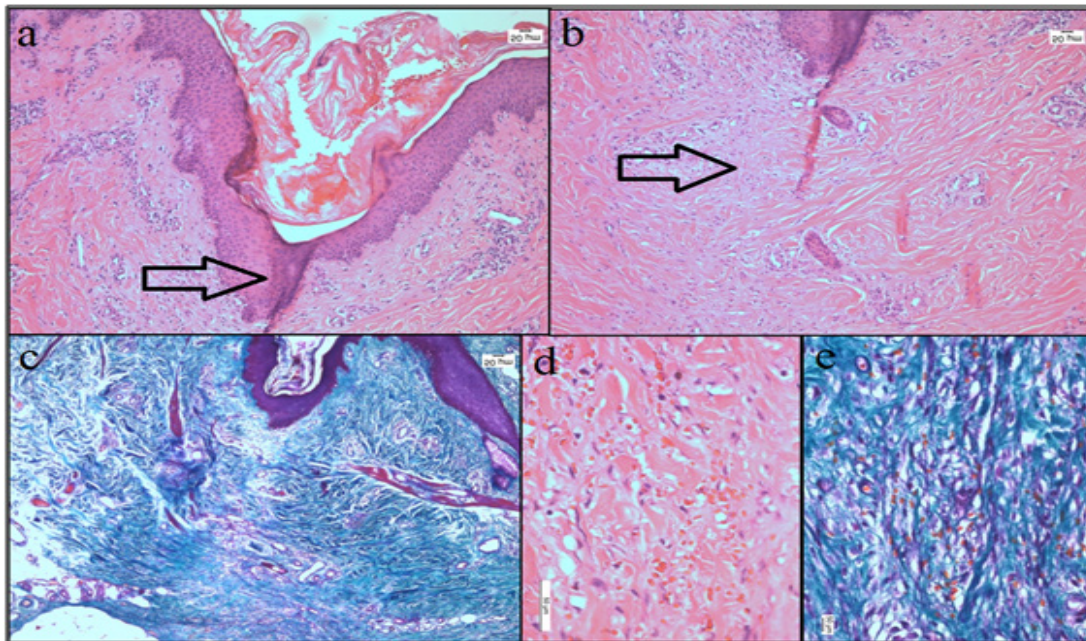
### Rana stara 22 dana

Kada posmatramo debljinu i stratifikaciju epiderma (**slika 3a**) u ožiljku, on minimalno varira u odnosu na okolni intaktni epidermis. Dolazi do blagog povećanja udela kolagena u samom ožiljnom tkivu, ali i dalje bez



**Slika 1.** Histološki izgled rane stare 10 dana. a – prikaz derma rane na uvećanju 50 x, bojeno HE; b – prikaz epiderma, strelica ukazuje na hipertrofiran epiderm (100 x, HE); c – prikaz derma, strelica ukazuje na narušenu arhitektoniku kolagenih vlakana derma (100 x, MT); d - prikaz kolagenih vlakana i fibroblasta u dermu rane (400 x, MT)





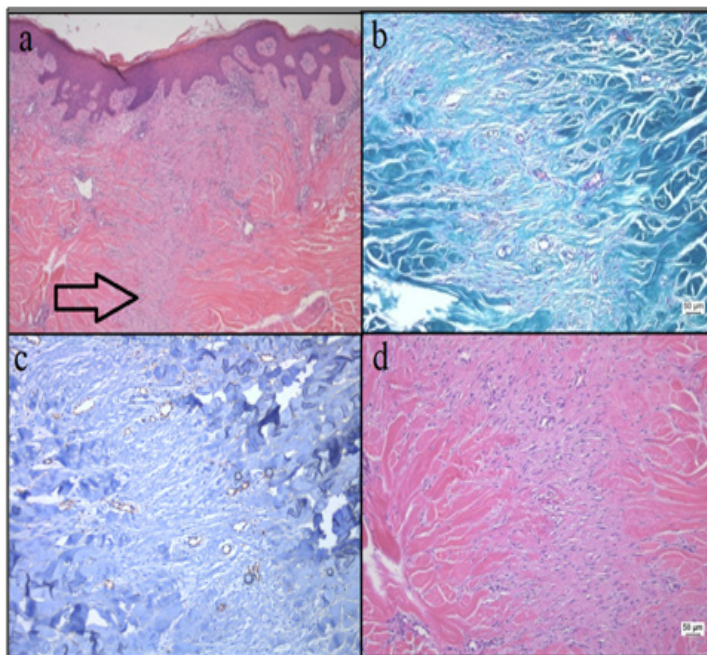
**Slika 2.** Histološki izgled rane stare 16 dana. a – prikaz epiderma rane, strelica ukazuje na hipertrofiran epiderm (100 x, HE); b – prikaz derma, strelica ukazuje na novoformirana kolagena vlakna (100 x, HE); c- prikaz derma (50 x, MT); d- prikaz derma i novoformiranih kolagenih vlakana (400 x, HE); e - prikaz derma i novoformiranih kolagenih vlakana (400 x, MT)

jasnih definisanih kolagenih vlakana kao u okolnom dermu (**slike 3b, 3c, 3d**).

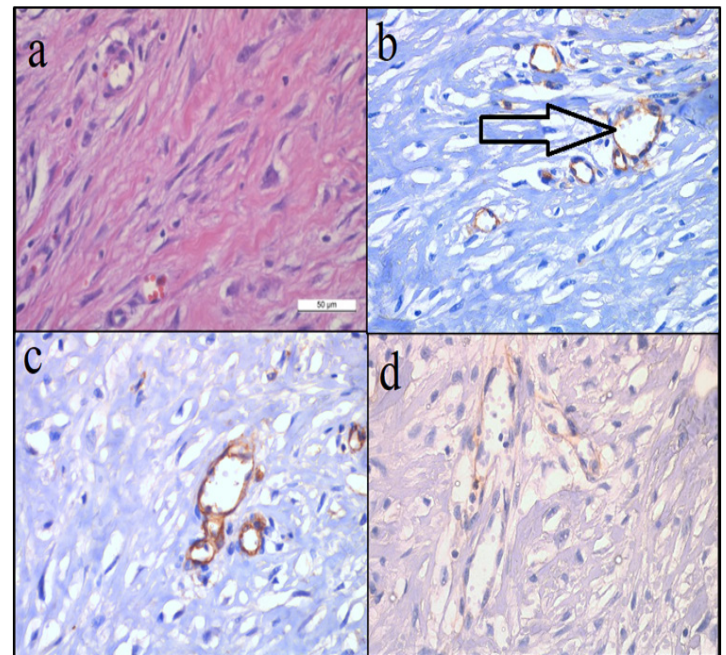
Količina fibroblasta ostaje nepromenjena i oni predstavljaju najveći broj ćelija mladog ožiljnog tkiva. Skoro u potpunosti je izvršena fagocitoza biološkog detritusa i samim tim je prisutan izrazito nizak broj makrofaga (slika 4a). Neoangiogeneza je završena, ali je još uvek prisutna značajna zastupljenost novoformiranih kapilara, koji postaju krupniji i lakše uočljivi (**slike 4b, 4c, 4d**).

#### Rana stara 38 dana

Posle više od mesec dana od nastanka rane dolazi do pojavljivanja debljih i jasno uočljivih kolagenih vlakana u dermisu, a fibroblasti su i dalje prisutni u velikom broju. Zastupljenost kapilarnih krvnih sudova je u opadanju. Inflamatorni infiltrat je skoro u potpunosti iščezao (**slike 5a, 5b**).

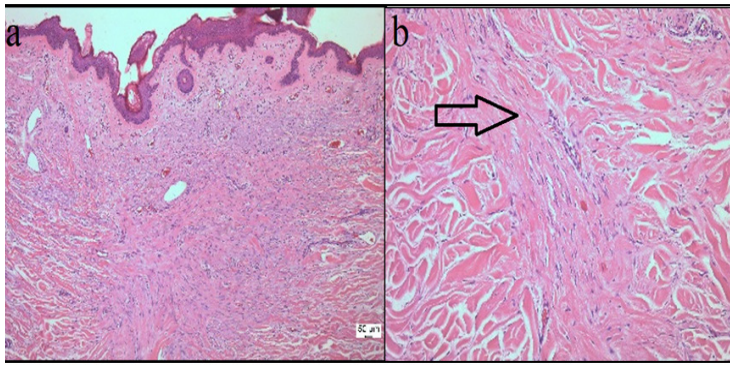


**Slika 3.** Histološki izgled rane stare 16 dana. a – prikaz derma i epiderma, strelica ukazuje na prisutnu razliku u arhitektonici kolagena u odnosu na intaktan derm (50 x, HE); b – prikaz derma (100 x, MT); c - prikaz derma (100 x, hC); d - prikaz derma (100 x, HE)



**Slika 4.** Histološki izgled rane stare 22 dana. a – prikaz derma, fibroblasti su najzastupljenije ćelije, uz retke makrofage (400 x, HE); b – prikaz derma, strelica ukazuje na novoformirane krvne sudove (400 x, hC); c- prikaz derma (400 x, CIV); d – prikaz derma (400 x, CD31).





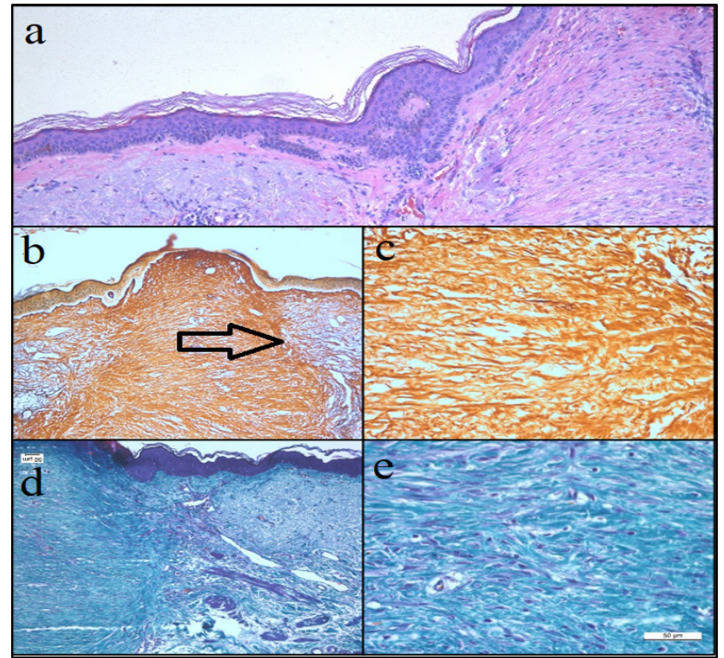
**Slika 5.** Histološki izgled rane stare 38 dana. a – prikaz derma i epiderma (50 x, HE); b - prikaz derma, strelica ukazuje na stvaranje organizovanih i jasno usmerenih kolagenih vlakana (100 x, HE)

#### Rana stara 73 dana

Epiderm je u potpunosti povratio prvobitni izgled i ne razlikuje se u odnosu na okolni (**slika 6a**). Novostvorena kolagena vlakna su jasno uočljiva i poprimila su karakterističnu paralelnu orijentaciju sa epidermisom. Takođe se uočava jasna granica u odnosu na okolni neizmenjeni derm, koji u ovom slučaju ima značajan broj elastičnih vlakana sa znacima solarne degeneracije u dermisu (**slike 6b, 6c, 6d, 6e**). Broj kapilarnih krvnih sudova je značajno opao i retko mogu da se nađu veći krvni sudovi. Fibroblasti i dalje predstavljaju najbrojniju grupu ćelija.

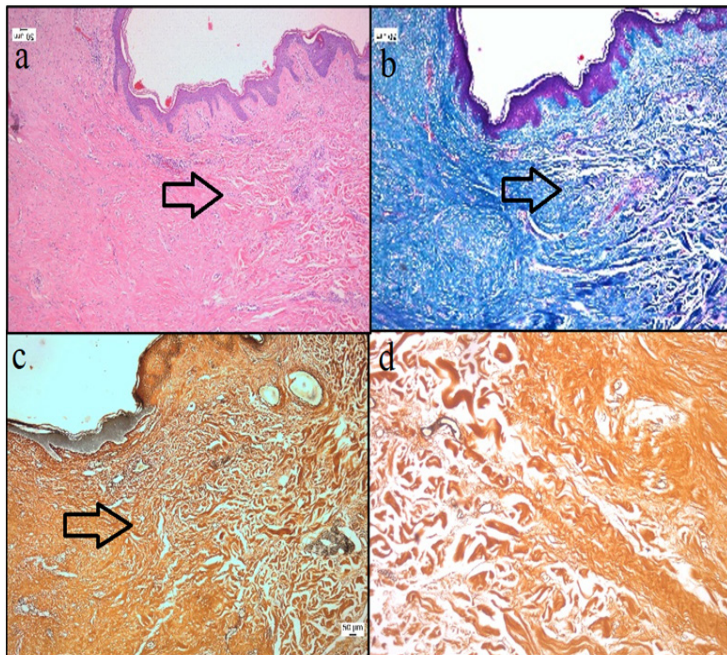
#### Rana stara 90 dana

U dermu se zapažaju zbijena kolagena vlakna koja imaju mnogo veću gustinu, ali i manju debljinu u odnosu



**Slika 6.** Histološki izgled rane stare 73 dana. a – prikaz epiderma (100 x, HE); b – prikaz derma i epiderma, strelica ukazuje na granicu između novostvorenog derma i intaktnog derma (50 x, G); c - prikaz derma, uniformna orijentacija kolagenih vlakana (400 x, G); d – prikaz derma (100 x, MT); e - prikaz derma sa malobrojnim krvnim sudovima (400 x, MT)

na okolni derm (**slike 7a, 7b, 7c**). Jasna je granica prelaske neoštećenog derma u ožiljno vezivno tkivo (**slika 7d**). Dolazi do redukcije broja fibroblasta i do smanjene celularnosti tkiva. Zastupljenost krvnih sudova je oskudna, ali su prisutni krvni sudovi većeg kalibra u odnosu na prvobitno formirane kapilare (**slike 8a, 8b**).

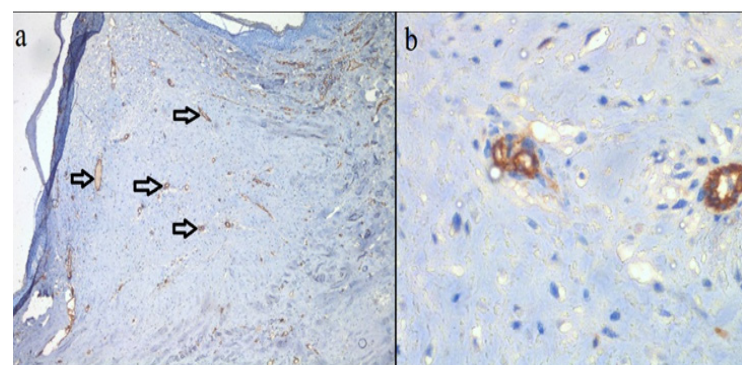


**Slika 7.** Histološki izgled rane stare 90 dana. a – prikaz epiderma i derma, strelica ukazuje na granicu intaktnog i novostvorenog derma (50 x, HE); b – prikaz epiderma i derma, strelica ukazuje na granicu intaktnog i novostvorenog derma (50 x, MT); c - prikaz derma, strelica ukazuje na granicu intaktnog i novostvorenog derma (50 x, G); d – prikaz granice intaktnog i novostvorenog derma, kolagena vlakna (400 x, G)

## Diskusija

Korišćenjem preparata resekcionih rubova kože nakon hirurške intervencije uklanjanja melanoma uspešno smo da iskoristimo materijal ljudskog porekla za istraživanje, bez uzorkovanja dodatne biopsije kože.

Mana ovog načina prikupljanja materijala je u tome što nismo imali direktan uvid u spoljašnje uslove koji imaju veliki uticaj na proces zarastanja, niti imamo podatke



**Slika 8.** Histološki izgled rane stare 90 dana. a – prikaz derma, strelice ukazuju na krupne i malobrojne krvne sudove (50 x, CIV); b – prikaz derma sa osvrtnom na krvne sudove (400 x, CIV)



o tome da li je pacijent bolovao od neke sistemske bolesti koja može bitno da utiče na proces zarastanja, kao što je imunokompromitovanost ili dijabetes melitus koji prolongiraju period zarastanja rane (6-8). Starost pacijenta bitno utiče na brzinu zarastanja rane (9). Osim toga, procedura dijagnostike melanoma i neophodnosti proširivanja zaštitnog reza kože traje najmanje 7 dana i iz tog razloga nismo bili u mogućnosti da predstavimo proces zarastanja u toku prve nedelje.

Analizom većeg broja uzoraka primećene su određene pravilnosti u procesu zarastanja koje smo predstavili najreprezentativnijim preparatima iz pojedinih perioda.

Ustanovljeno je da epiderm u potpunosti prekriva ranu već u toku prve nedelje i da dolazi do potpunog uspostavljanja bazalne membrane. Sličnu pravilost kod pacova ustanovio je i Vidinski sa saradnicima (10). Nakon toga se javljaju hipertrofija i hiperplazija epiderma, koje se završavaju krajem treće nedelje, kada dolazi do redukcije slojeva epiderma i potpunog uspostavljanja prvobitnog izgleda. Kao uzrok privremenog zadebljanja epidermisa, Lemo navodi povećanu celularnost i kontrakciju rane (11).

Tokom ove studije su uočene velike promene u arhitektonici i rasporedu kolagenih vlakana. Ona postaju tanja i isprepletanija, tako da dobijaju izgled neorganizovane amorfne mase u kojoj je najveći broj vlakana paralelno orijentisan sa epidermisom.

Krvni sudovi su u toku druge i treće nedelje značajno zastupljeni u granulacionom tkivu, manjih su dimenzija i tanjih zidova. U toku narednih meseci dolazi do njihove atrofije i smanjenja njihovog broja. Preostali krvni sudovi su većih dimenzija, sa jasno uočljivim zidovima. Značajno je istaći korišćene tehnike bojenja krvnih sudova. Imunohistohemijska bojenja na kolagen IV i na h-kaldezmon veoma su jasno prikazala zidove kapilarnih krvnih sudova i ukazala na njihovu evoluciju i bitnu ulogu u procesu ožiljavanja rane. Metoda bojenja na CD31 se u našim uzorcima pokazala kao nereproducibilna za bojenje novoformiranih krvnih sudova usled slabog odgovora krvnih sudova na preparate tretirane imunohistohemijskim metodama.

Fibroblasti predstavljaju najbrojnije ćelije u toku zarastanja rane i imaju glavni udeo u stvaranju kolagena ožiljnog tkiva derma. Njihov broj je konstantan u toku prvih mesec dana, nakon čega im se broj redukuje. Nakon tri meseca od nastanka rane broj fibroblasta je smanjen i ožiljno tkivo je izrazito hipocelularno. Singer sa saradnicima navodi da se u procesu remodelovanja ožiljka javlja apoptoza fibroblasta, miofibroblasta i endotelnih ćelija (12).

Inflamatorni infiltrat ima ulogu u fagocitozi nefunkcionalnog biološkog materijala nakon nastanka rane. Prisutan je u toku prve tri nedelje i značajan je za indukciju zarastanja same rane. Nakon fagocitoze celokupnog detritusa dolazi do naglog pada broja makrofaga u ožiljku, ali i ostalih inflamatornih ćelija.

razlikuje u odnosu na intaktnu kožu i proces njegovog nastanka ima predvidiv tok.

Definitivni ožiljak u dermu je jasno uočljiv pod mikroskopom, sa приметnim razlikama u arhitektonici kolagenih vlakana u odnosu na intaktnu kožu.

Novoformirani krvni sudovi u ožiljku se veoma dobro prikazuju imunohistohemijskim tehnikama na kolagen IV i h-kaldezmon, dok je imunohistohemijsko bojenje na CD31 slabijeg intenziteta.

Proces zarastanja rane na koži kod čoveka je sporiji u odnosu na eksperimentalne životinje i etape u procesu zarastanja mogu vremenski varirati.

---

## Literatura

---

1. Kumar V, Cotran SR, Robbins LS. Osnove patologije: zarastanje rane. Zagreb: Školska knjiga; 1994.
2. Vučković D. Poremećaji rasta i diferencijacije ćelije. In: Budakov P, Eri Ž, editors. Patologija. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2011. p.61-2.
3. Martinez-Hernandez A. Repair, Regeneration and Fibrosis. In: Rubin E, Farber LJ, editors. Pathology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999. p.77-99.
4. Damjanov I. Zapaljenje. In: Damjanov I, Jukić S, Nola M, editors. Patologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. p.35-74.
5. Potter DA, Veitch D, Johnston GA. Scarring and wound healing. Br J Hosp Med. 2019; 80(11):166-71.
6. Raziyeva K, Kim Y, Zharkimbekov Z, Kassymbek K, Jimi S, Saparov A. Immunology of Acute and Chronic Wound Healing. Biomolecules. 2021; 11(5):700.
7. Thangavel P, Ramachandran B, Chakraborty S, Kannan R, Lonchin S, Muthuvijayan V. Accelerated Healing of Diabetic Wounds Treated with L-Glutamic acid Loaded Hydrogels Through Enhanced Collagen Deposition and Angiogenesis: An In Vivo Study. Scientific Reports. 2017; 7(1):1-15.
8. Aitchison SM, Frentiu FD, Hurn SE, Edwards K, Murray RZ. Skin Wound Healing: Normal Macrophage Function and Macrophage Dysfunction in Diabetic Wounds. Molecules. 2021; 26(16):4917.
9. Gantwerker E, Hom D. Skin: Histology and Physiology of Wound Healing. Facial Plast Surg Clin North Am. 2011; 19(3):441-53.
10. Vidinsky B, Gal P, Toporcer T, Longauer F, Lenhardt L, Boborov N, et al. Histological Study of the First Seven Days of Skin Wound Healing in Rats. Acta Vet. 2006; 75:197-202.
11. Lemo N, Marignac G, Reyes-Gomez E, Lilin T, Crosaz O, Dohan Ehrenfest DM. Cutaneous reepithelialization and wound contraction after skin biopsies in rabbits: a mathematical model for healing and remodeling index. Vet. arhiv. 2010; 80(5):637-52.
12. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. N Engl J Med. 1999; 341:738-746.

---

## Zaključak

---

Nakon hirurške intervencije dolazi do procesa zarastanja i stvaranja ožiljka. Ožiljak se histomorfološki