

Ida-lotta Jakonen

KUDOSTEKNOLOGISET RATKAISUT POLVEN NIVELSIDE- JA JÄNNEVAM- MOJEN HOITOOON

Informaatioteknologian ja viestinnän tiedekunta
Kandidaatintyö
Huhtikuu 2021

TIIVISTELMÄ

Ida-Lotta Jakonen: Kudosteknologiset ratkaisut polven nivelside- ja jännevammojen hoitoon
Kandidaatintyö
Tampereen yliopisto
Tieto- ja sähkötekniikan kandidaattiohjelma
Huhtikuu 2021

Polven nivelsiteiden ja jänneiden vauriot ja täydelliset repeämät ovat yleisiä. Useimmiten polvinivelestä vaurioituva nivelside on eturistiside. Suomessa tehtiin vuonna 2016 eturistisiteen korjausleikkauksia 2 758. Lievemät nivelsiteiden/jänneiden vauriot jäävät useimmiten hoitamatta ja siten myös diagnosoimatta. Täydellisiä repeämiä hoidetaan tällä hetkellä leikkauksella, jossa käytetään siirrettä paikkaamaan vauriota. Tyypillisimpiä paikkoja ottaa siirre ovat lumpiojänne ja takareiden lihasten jänneet. Käytettävä siirre voidaan ottaa joko potilaasta itsestään (engl. autograft) tai toisesta henkilöstä, yleensä ruumiista (engl. allograft). Siirteen voi asettaa nivelsiteen/jänneen revenneiden päiden väliin tai kiinnittää alkuperäisen nivelsiteen kiinnityspaikkoihin poistamalla samalla revenneen nivelsiteen jänneet.

Nykyinen siirteitä käyttävä hoitomenetelmä ei ole aivan ongelmaton. Jos käytetään potilaasta itsestään olevaa siirrettä, täytyy potilaan kestää kaksi leikkausta. Toisesta henkilöstä lähtöisin olevaa siirrettä potilaan elimistö saattaa hylkiä tai sen mukana saattaa tulla jokin sairaus kuten HIV. Toisaalta nämä siirteet on steriloitava hyvin, joka heikentää siirteen mekaanisia ominaisuuksia. Lisäksi siirteen ottoon liittyy aina riski tulehduksen tai muun epätoivotun reaktion aiheutumisesta siirteen ottopaikkaan.

Polven nivelside-/jännevamman hoidon keskeinen asia on skaffoldi. Skaffoldi asetetaan vauriopaikkaan vastaavasti kuin perinteinen siirre, mutta se häviää sieltä ajan kuluessa kehon luonnollisen metabolian mukana. Skaffoldin tarkoitus on tukea uuden alkuperäistä kudosta muistuttavan nivelsiteen/jänneen kasvua vaurioituneen tilalle. Jotta skaffoldi voi täyttää nämä esitetyt vaatimukset, on sen oltava muun muassa bioyhteensopiva ja biohajoava sekä tuettava solujen liittymistä pintaansa. Potentiaalisia skaffoldin valmistusmateriaaleja ovat esimerkiksi PLLA, gelatiini ja silkin fibroiini.

Skaffoldi tarvitsee pinnalleen jotakin edistämään solujen tarrautumista skaffoldin pintaan ja solujen jakautumista. Hyviksi havaittuja pinnalle liitettäviä soluvaihtoehtoja ovat spesifit kudossolut kuten tenosyytit jänneissä tai ei niin spesifit solut, kuten mesenkymaaliset kantasolut ja ihon fibroblastit. Toinen hyvä vaihtoehto on erilaiset kasvutekijät. Useilla eri kasvutekijöillä on saavutettu samanlainen hyöty.

Toistaiseksi kaupallisia kudosteknologisia hoitoratkaisuja on varsin vähän. Revenneen eturistisiteen hoitoon on olemassa ainakin MorphoMedin silkkifibroiinista valmistama RegACL ja Miach Orthopaedicsin The Bridge-Enhanced® ACL Repair (BEAR®) Implant, jonka valmistusmateriaali on naudan soluväliaineen kollageeni.

Avainsanat: polvinivel, kudosteknologia, nivelsidevamma, jännevamma, eturistiside, skaffoldi

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	1
2. POLVINIVEL.....	2
2.1 Vamman syntyminen.....	4
2.2 Vamman parantuminen.....	6
3. YLEISESTI KÄYTÖSSÄ OLEVAT HOITOMENETELMÄT	8
3.1 Leikkaushoidon toteutus	8
3.1.1 Eturistisiteen korjausleikkaus	9
3.1.2 Lumpiojänteen korjausleikkaus	10
3.2 Yleisesti käytössä olevien menetelmien haitat.....	10
4. KUDOSTEKNOLOGISET HOITOMENETELMÄT	12
4.1 Ideaalisen skaffoldin ominaisuuksia	13
4.2 Synteettiset polymeerit skaffoldissa	15
4.3 Luontaiset polymeerit skaffoldissa.....	16
4.4 Skaffoldien liitännäiset (kasvutekijät, solut)	17
4.5 Soluperusteinen hoito	18
4.6 Eturistisiteen korjaus kudosteknologisin menetelmin.....	19
4.7 Lumpiojänteen korjaus kudosteknologisin menetelmin.....	20
5. YHTEENVETO.....	22
LÄHTEET	24

1. JOHDANTO

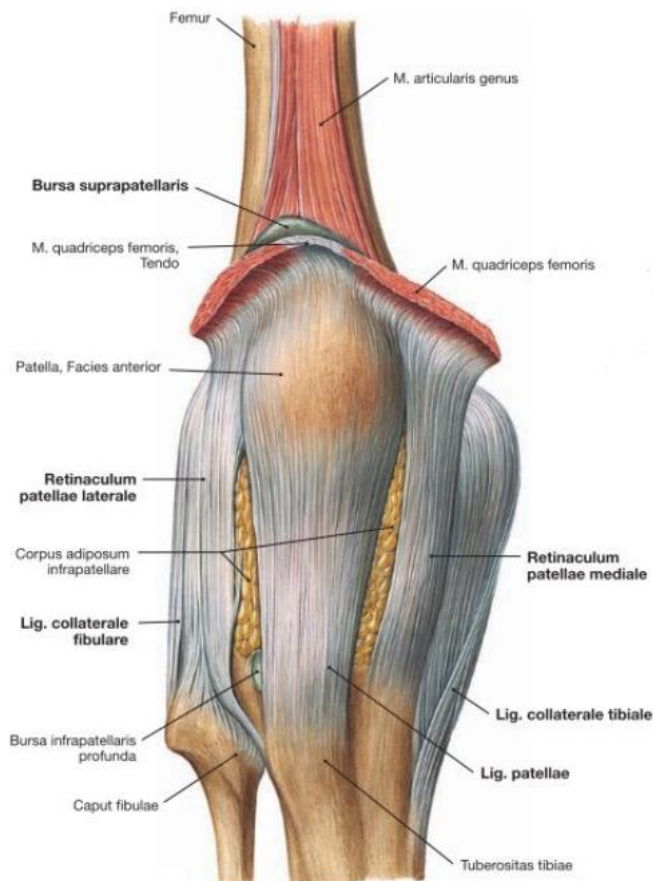
Kudosteknologiassa pyritään kehittämään parempia hoitomenetelmiä biologisten toimintojen korjaamiseksi hyödyntämällä kehossa luontaisesti esiintyviä soluja ja muita biohaavoja materiaaleja. Taustalla on ajatus siitä, että voidakseen rakentaa jotain, täytyy käytössä olla tarvittavat rakenneosaset. Koska polvinivelen jänne- ja nivelsidevammat ovat melko yleisiä ja toisaalta hitaasti ja huonosti paranevia vammoja, uskotaan kudosteknologian alalta löytyvän nykyistä parempia hoitoratkaisuja vammoihin.

Työn tavoite on selvittää, millaisia kudosteknologisia ratkaisuja polven jänne- ja nivelsidevammojen hoitoon on tutkimuksen alla ja jo kehitetty sekä mitä haasteita niiden käytössä on. Lisäksi kudosteknologisia hoitomenetelmiä verrataan perinteisiin hoitomenetelmiin ja pyritään selvittämään, onko kudosteknologisille menetelmille kysyntää tulevaisuudessa.

Tämä työ alkaa polvinivelen anatomian sekä solubiologian esittelyllä. Luvussa 3 kerrotaan tällä hetkellä yleisesti käytössä olevista hoitokeinoista ja niiden ongelmista polven nivelside- ja jännevammojen hoidossa. Sen jälkeen luvussa 4 perehdytään kudosteknologisiin hoitovaihtoehtoihin ja esitellään olennaisia kudosteknologisten ratkaisuiden komponentteja.

2. POLVINIVEL

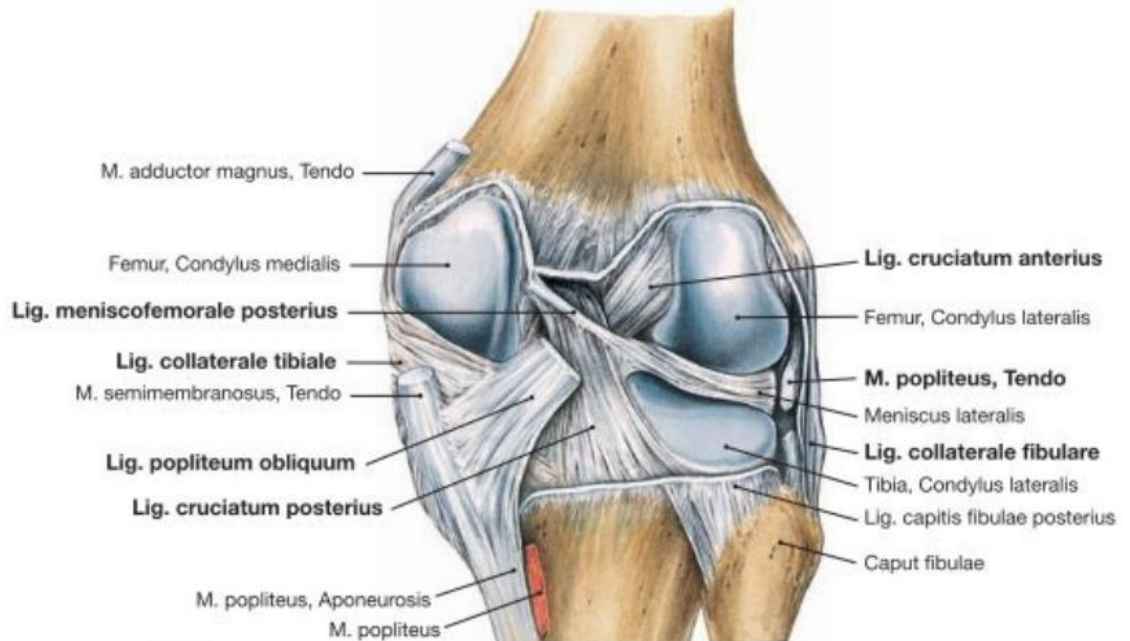
Polvinivelessä reisiluu niveltyy sekä polvilumpioon eli patellaan että nivelkierukoiden välityksellä sääriluuhun. Luita toisiinsa kiinnittävät erilaiset nivelsiteet, ligamentit, ja niiden tärkein tehtävä onkin passiivisesti vakauttaa niveltä. Patellan kiinnittää sääriluuhun ligamentum patellae, jonka sijainti esitetään kuvassa 1. Oikeastaan tämä ligamentti on jänne eikä nivelside, ja siitä käytetäänkin suomenkielistä nimitystä lumpiojänne (engl. patellar tendon). Polven sivusiteistä mediaalinen kollateraalligamentti (lat. ligamentum collaterale tibiale) kiinnittää reisiluuta sääriluuhun ja lateraalinen kollateraalligamentti (lat. ligamentum collaterale fibulare) reisiluuta pohjeluuhun. Niiden sijaintia polvessa kuvataan sekä kuvassa 1 että kuvassa 2.



Kuva 1. Polven anatomiaa ventraalipuolelta (Hombach-Klonisch et al. 2011)

Niin sanottujen ristisiteiden, eli eturistisiteen (lat. ligamentum cruciatum anterius) ja takaristisiteen (lat. ligamentum cruciatum posterius) sijainti polvinivelessä esitellään kuvassa 2. Ne ovat polvinivelen sisäisiä nivelsiteitä ja kiinnittävät reisiluuta sääriluuhun.

Mainittujen nivelsiteiden lisäksi polvessa on muutamia muitakin nivelsiteitä, mutta niissä ei tyypillisesti esiinny repeämiä, joten niitä ei tässä yhteydessä erikseen mainita.



Kuva 2. Polven anatomiaa dorsaalipuolelta (Hombach-Klonisch et al. 2011)

Jänteet kiinnittävät lihaksia ja luita toisiinsa. Jänteiden ensisijainen tehtävä on siirtää lihasten tuottamaa supistusvoimaa luihin liikkeen aikaansaamiseksi. Huomionarvoinen jänne on nelipäisen reisilihaksen (musculus quadriceps femoris) jänne, joka on esitetty kuvassa 1. Aiemmin mainittu lumpiojänne on ikään kuin tämän jänteen jatkumoa, jonka vuoksi sitä nimitetään jänneeksi eikä ligamentiksi. Lumpiojännteen lukeutumista ligamentiksi puoltaisi se, että se kiinnittyy patellasta sääriluuhun eli luusta luuhun. (Leong et al. 2020)

Rakenteellisesti ja fysiologisesti jänteet ja nivelsiteet ovat hyvin samankaltaisia. Molemmat koostuvat pääasiassa pituussuuntaisista, hieman poimuuntuneista kollageenisyistä muodostuvista kimpuista ja niiden väliin järjestäytyneistä jänne- tai nivelsidesoluriveistä (No et al. 2020). Kollageenisyyt ovat ensisijaisesti järjestäytyneitä tyypin 1 kollageenia (Leong et al. 2020). Kollageeni antaa kudokselle kyvyn venyä ja mahdollistaa liikkumisen (Walden et al. 2017) sekä tuo kestävyttä (No et al. 2020).

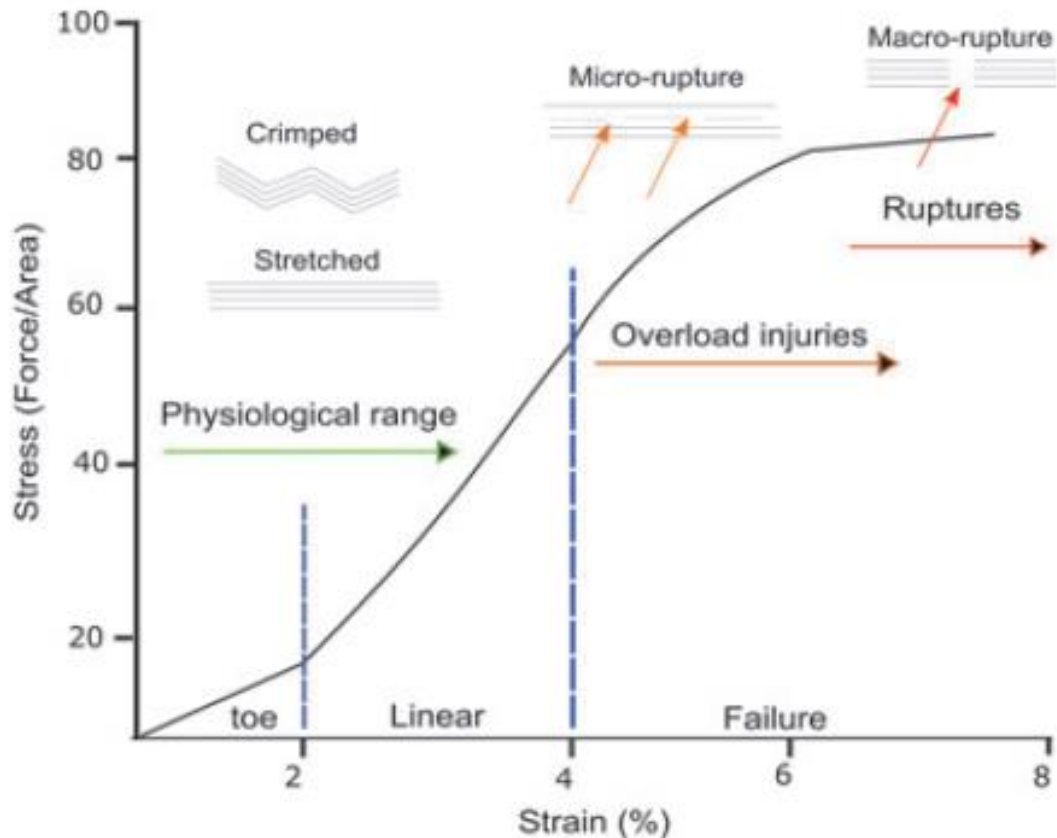
Kollageenisyytä ympäröi pehmeä soluväliaine, joka koostuu glykosaminoglykaaneista, proteoglykaaneista ja glykoproteiineista, joita jänteissä jännesolut eli tenosyytit ja nivelsiteissä nivelsidesolut eli ligamentosyytit tuottavat (No et al. 2020) kollageenin lisäksi. Pehmeä soluväliaine on liukastava aine, joka mahdollistaa kollageenisyyden helpon liikkumisen mekaanisen muodonmuutoksen aikana. Lisäksi se antaa elastisuutta, tarjoaa soluille kiinnittymispinnan ja sitoo eritettyjä kasvutekijöitä. (Walden et al. 2017) Laajemmin solumorfologiaa ajatellen jänne- ja nivelsidesolut ovat fibrosyyttejä tai fibroblasteja.

Lähteissä puhutaan usein syytti-päätteellä, vaikka ilmeisesti pitäisi puhua fibroblasteista. Fibroblastit ovat nimittäin sidekudoksen perussoluja, jotka pääasiassa vastaavat muun muassa kollageenituotannosta. Kudoksen muuttuessa vanhemmaksi fibroblastit muuttuvat fibrosyyteiksi ja niiden kollageenituotanto vähenee merkittävästi. (Solunetti 2006) Fibroblastivaiheessa olevia jännesoluja pitäisi siis kutsua tenoblasteiksi ja vastaavasti nivelsidesoluja ligamentoblasteiksi.

Yksi suurimmista molekyylitason eroista jänteiden ja nivelsiteiden välillä on niiden elastiinipitoisuus; ihmisen jänteestä 2 % on elastiinia, mutta nivelsiteestä 5–47 % riippuen siitä, mikä nivelside on kyseessä. Toinen ero on, että jänteellä voi olla yli 34 % korkeampi pyrodinoliinipitoisuus, joka silloittaa (engl. crosslink) kypsää kollageenia. (Kuo et al. 2010)

2.1 Vamman syntyminen

Yksinkertaisesti ilmaistuna jänteen/nivelsiteen repeäminen tapahtuu, kun kuorman suuruus ylittää jänteen vahvuuden (No et al. 2020). Lievempiä vaurioita, joissa jänteen/nivelsiteeseen syntyy vaurion seurauksena tulehdus, mutta se ei repeä, kutsutaan tendinopatioiksi tai tutummin jännetulehduksiksi. Kuvassa 3 esitetään jänteen jännitysvenymä-käyrä. Kuvasta voidaan havaita, että jänteen/nivelsiteen venyessä alle 4 % pituudestaan, ei ole syytä epäillä, että kudokseksi repeytyä, sillä poimuttuneet kollageenisyyt venyvät tämän verran suoristuessaan venytyksen seurauksena. Jos kudokseksi venyy yli 4 %, voi syntyä mikrorepeämiä, joiden seurauksena tendinopatia voi kehittyä. Toistuvien mikrorepeämien seurauksena kudokseksi on heikompi ja alttiimpi täydelliselle repeämälle. Kun ylitetään kahdeksan prosentin venyminen, vakava repeämävamma syntyy käytännössä varmasti. (Walden et al. 2017)



Kuva 3. Jänteen jännitys–venymä-käyrä (Walden et al. 2017)

Eturistiside on useimmiten vaurioituva polvinivelen sisäinen nivelside. Eturistisiteen huo- non paranemispotentiaalin ja rajoittuneen verisuonituksen vuoksi sen kohdalla pitää yleensä tukeutua leikkaushoitoon, jossa asetetaan siirre. Olemassa olevien korjaussiir- teiden rajoitukset ovat aiheuttaneet kiinnostuksen kudosteknologisiin ratkaisuihin risti- sidevammojen hoidossa. (Lu et al. 2005) Muita polven alueelta tyypillisesti vaurioituvia nivelsiteitä ovat takaristiside, mediaalinen kollateraalligamentti sekä lateraalinen kolla- teraalligamentti (Järvelä 2005). Taulukossa 1 on esitetty tyypillisimmin tapahtuvien pol- vinivelen jänne- ja nivelsidevammojen yleisyyttä Suomessa ja Yhdysvalloissa. Tarkkaa nivelsiteiden ja jänteiden repeämisten määrää ei todellisuudessa tiedetä, sillä osa jää diagnosoimatta ja siten myös tilastoimatta. Taulukossa esitettyjen lisäksi THL (Tervey- den ja hyvinvoinnin laitos) oli tilastoinut polvilumpion nivelsiteiden korjauksia 621 kappa- lta. Nämä on jätetty taulukosta pois, koska on epäselvää, mitä tarkalleen ottaen on korjattu. Kuten tässä luvussa aiemmin todettiin, ei polvilumpioon kiinnity varsinaisesti yhtäkään nivelsidettä etenäkään, kun lumpiojänne on mainittuna erikseen. Lisäksi eri läh- teiden tilastoinneissa oli hieman hajontaa, että minkä kaikkien nivelsiteiden korjaukset on huomioitu missäkin kategoriassa.

Taulukko 1. Polvinivelen vammojen määrä Suomessa ja maailmalla

Hoitotoimenpide	Määrä Suomessa 2016 (THL 2021)	Suomessa 100 000 kasta / asu-	Yhdysvalloissa 100 000 asukasta /
Eturistisiteen korjaus	2758	50	8–50 (No et al. 2020)
Takaristisiteen tai molempien ristisiteiden korjaus	101	1,8	2 (Sanders et al. 2017), vain takaristiside
Polven sivunivelsiteen korjaus	127	2,3	14 (Woo et al. 2001), vain mediaalinen sivunivelside
Ristisiteiden + sivusiteiden korjaus	121	2,2	7,0 (Woo et al. 2001) eturistiside & mediaalinen sivunivelside
Polvilumpion jänneen korjaus tai uudelleen kiinnitys	125	2,3	Yli 10 (Wikipedia 2020)

Kuten taulukostakin havaitaan, polven alueen jänneiden repeämät ovat nivelsiderepeämiä harvinaisempia. Tyypillisimmin vammautuva jänne on lumpiojänne. Toisinaan polvilumpion yläpuolella sijaitseva nelipäisen reisilihaksen jänne voi revetä, mutta se on melko harvinaista. (Reito et al. 2019) Kuitenkin koko elimistön jänneet ja nivelsiteet huomioiden, jännevammat ovat ortopediassa yleisimpiä pehmytkudosvaurioita (Walden et al. 2017).

2.2 Vamman parantuminen

Jänneen/nivelsiteen repeämisen parantuminen on suhteellisen hidaskas prosessi verrattuna muihin luustolihaskudoksiin. Aluksi tulehdussolut tunkeutuvat vamman sijaintipaikkaan ja käynnistävät tenosyyttien lisääntymisen ja saapumisen paikalle sekä tyypin III kollageenin tuotannon. Kuuden viikon jälkeen alkaa uudistumisvaihe, jolloin tyypin I kollageenin synteesi on lisääntynyt ja asettuu vammakohtaan aiheutuvan kuormituksen suunta-

seen linjaan. Seuraavien kymmenen viikon aikana sidekudos kypsyy arpimaiseksi jännekudokseksi ja tenosyyttien metabolinen aktiivisuus ja jänteen verisuonitus vähenevät. (No et al. 2020)

Korjatut jänteet ovat melkein aina heikompia kuin terveet jänteet, mikä saattaa johtua mekaanisen stimulaation puutteesta korjausvaiheen aikana. Sellaisenaan jänneiden/nivelsiteiden repeämät ovat osoittautuneet hankaliksi hoitaa johtuen erittäin hitaasta ja rasitusriippuvaisesta korjausprosessin luonteesta ja jännekudoksen heikosta verisuonituksesta. (No et al. 2020)

Jänneiden/nivelsiteiden paranemisprosessi jaetaan perinteisesti kolmeen vaiheeseen, jotka ovat 1) tulehdus, 2) lisääntyminen/kasvaminen + korjaus ja 3) uusiomuodostus. Tulehdusvaiheessa, jossa verihyytymä muodostuu heti vaurion myötä tapahtuneen suonten repeämän jälkeen, aktivoituu tulehdussoluja paikalle houkuttelevien välittäjäaineiden vapautuminen. Hyytymä tarjoaa väliaikaisen kiinnittymispinnan tunkeutuville soluille. Tulehdussolut vaeltavat ympäröivästä kudoksesta paikalle fagosytoimaan eli niin sanotusti syömään vaurion aiheuttaman nekroosin (solujen kuoleman) seurauksena syntyneet pirstaloituneet solut. Myös fibroblastien rekrytointi ja aktivaatio alkaa, mutta se keskittyy enemmän vaiheeseen kaksi, joka alkaa noin kahden päivän kuluttua vammasta. (Yang et al. 2013; Leong et al. 2020)

Vaiheen kaksi alussa fibroblastit vaeltavat useammalta taholta vapautuvien välittäjäaineiden houkuttelemina vaurioalueelle, jossa ne alkavat jakautua. Tätä vaihetta kuvailaan myös soluväliaineen laajenemisella, lisääntyneellä soluisuudella ja fibroblastien ker Tymisenä muodostamaan fibrovaskulaarista arpea. Tenosyyteillä on tärkeä rooli soluväliaineen ja uusien verisuonten syntetisoinnissa. Tässä vaiheessa tyypin III kollageenin muodostus on vallitsevaa. (Yang et al. 2013; Leong et al. 2020)

Uusiomuodostusvaihe alkaa 1–2 kuukautta vaurion syntymisen jälkeen. Tenosyytit ja kollageenisyyt alkavat järjestäytyä kudokseen kohdistuvan rasituksen suuntaisesti. Tyypin I kollageenia syntetisoidaan enemmän ja tyypin III vähemmän. Kymmenen viikon jälkeen sidekudos alkaa pikkuhiljaa muuttua arpeutuneeksi jännekudokseksi. Muuttumisprosessi kestää vuosia, eikä korjautunut kudokseksi koskaan saa ennen vammaa olleita biomekaanisia ominaisuuksiaan täysin takaisin. (Yang et al. 2013; Leong et al. 2020)

3. YLEISESTI KÄYTÖSSÄ OLEVAT HOITOMENETELMÄT

Monet jänteiden ja nivelsiteiden lievät vammat, kuten nyrjähdykset ja venähdykset, paranevat yleensä itsestään ilman leikkausta (Leong et al. 2020). Hoitona voidaan käyttää tulehduskipulääkettä ja fysioterapiaa (Walden et al. 2017). Joka tapauksessa paranemisprosessi on useimmiten hyvin hidas ja tuloksena on pääsääntöisesti alkuperäistä jänne-/nivelsidekudosta toiminnallisesti heikon arpikudoksen muodostuminen, jonka palautuminen toiminnallisemmaksi kudokseksi voi kestää vuosia (Leong et al. 2020).

Vakavammat vammat, kuten jänteen tai nivelsiteen täydelliset repeämät, vaativat lähes aina leikkaushoitoa. Nivelen ulkoisten nivelsiteiden ja jänteiden repeämisiä, joilla on nivelen sisäisiä parempi kyky parantua, voidaan korjata leikkauksella, jossa revenneen nivelsiteen/jänteen päät kiinnitetään uudestaan toisiinsa ommellen. Sen sijaan nivelen sisäisillä nivelsiteillä, kuten eturistisiteellä, on usein hyvin rajallinen paranemiskapasiteetti, jolloin korjausleikkauksessa käytetään kudossiirrettä. (Leong et al. 2020)

Aikaisemmin jänne- ja nivelsidevammoja on hoidettu tukemalla vammautunut kohta mahdollisimman liikkumattomaksi ja ylipäättään pyritty rajoittamaan vammautuneen alueen liikuttamista. Tämä hoitometodi on todettu huonoksi, sillä se vaatii useiden viikkojen kuntoutusohjelman, jotta niveleen saavutetaan edes minimaalinen toiminnallisuuden palaaminen. (No et al. 2020)

3.1 Leikkaushoidon toteutus

Leikkauksessa voidaan joko rakentaa silta revenneen jänteen/nivelsiteen päiden välille tai korvata jänne/nivelside täysin. Täydellisellä korvaamisella tarkoitetaan, että vaurioitunut rakenne poistetaan kokonaan ja tilalle asetettava siirre kiinnitetään revenneen rakenteen alkuperäisiin kiinnityskohtiin. (No et al. 2020) Käytettävä kudossiirre voi olla joko potilaasta itsestään (engl. autograft, autologous graft), toisesta ihmisestä (engl. allograft) tai jostakin eläimestä (engl. xenograft). Lähtökohtaisesti pyritään käyttämään siirrettä itsestä, koska se on todennäköisimmin bioyhteensopiva kohteensa kanssa, eli ei esimerkiksi aiheuta tulehdusta tai kapseloidu. Aina kuitenkin itsestä olevan siirteen käyttäminen ei ole mahdollista. Tällaisia tilanteita ovat esimerkiksi tilanteet, joissa useampi nivelside on vaurioitunut tai aiemman potilaasta itsestään otetun siirteen peittämisestä seuraava korjausleikkaus. (Mehiläinen 2021)

Käytettävä siirre voidaan ottaa niin sanottuna hamstring-siirteenä polven sisäreunasta lähtevästä ja polven koukistamisesta huolehtivasta jännteestä, joka kiinnittyy takareiteen. Vaihtoehtoisesti siirre voidaan ottaa takareiteen kiinnittyvästä lähentäjäjännteestä. Joskus voidaan käyttää myös BTB-siirrettä, jossa siirre otetaan polvilumpion alapuolella olevan jänteen, eli lumpiojänteen, keskikolmanneksesta. BTB-siirteessä on mukana myös pala luuta siirteen molemmissa päissä. Lopputuloksen kannalta ei ole juurikaan eroa BTB-siirteen tai hamstringsiirteen välillä. (Mehiläinen 2021) Harvinaisempaa vaihtoehtoa on vielä polvilumpion yläpuolelta otettu siirre nelipäisen reisilihaksen jännteestä (Gill 2017).

Seuraavaksi perehdytään tarkemmin eturistisiteen ja lumpiojänteen korjausleikkauksiin. Kuten luvussa kaksi jo todettiin, on eturistiside useimmiten repeytyvä polven nivelside. Lumpiojänne valikoitui tarkastelun kohteeksi, koska se on polven alueen merkittävin vammautuva jänne, vaikka lumpiojänteen vammojen yleisyys ei muista polven alueen vammoista merkittävästi eroa.

3.1.1 Eturistisiteen korjausleikkaus

Eturistisiteiden korjauksissa käytettävät siirteet on kiinnitettävä jotenkin sekä sääriluuhun että reisiluuhun. Yleinen keino on käyttää jonkinlaista ruuvia kiinnityksessä. Kiinnitysruuvi, tai interferenssiruuvi (engl. interference screw) on valmistettu yleensä joko metallista, kuten titaanista, jostakin biohajoavasta materiaalista tai polymeeri-/keraamikomposiiteista. Reisiluun päässä kiinnitysvaihtoehtona on myös erilaiset kannatinmenetelmät, joissa siirre kiinnitetään luun pintaan. Ruuvikiinnitystä varten luihin porataan tunnelit, joiden läpi siirre kulkee ja jonka toiseen päähän siirre kiinnitetään ruuvilla. (Suomalainen et al. 2014; Schumacher et al. 2017)

Tunnelin oikeanlaisessa sijoittamisessa on oltava tarkkana, sillä tunnelin vääränlainen sijoittaminen on yleisin syy komplikaatioille ja eturistisiteen uudistumisen epäonnistumisille. Väärä sijoittaminen havaitaan siirteen törmäämisellä "kattoon" tai takaristisiteeseen. Röntgenkuvauksessa voidaan tarkastella, onko tunnelin sijainti oikeanlainen. (Pietrzak 2008)

Eturistisiteen korjausleikkaus tehdään useimmiten tähystysleikkauksena ja tyypillisimmiksi tekniikoiksi ovat valikoituneet yksöis- ja kaksoissiirreteknikat. Molemmissa tekniikoissa korvataan siirteellä nivelsiteen kimppu tai kimppuja. Yksöissiirreteknikassa korvataan eturistisiteen anteromediaalinen kimppu. Anteromediaalinen tarkoittaa edessä ja vartalon keskilinjan puolella sijaitsevaa. Tarkoituksena on, että siirre sijaitsee polvessa joko samassa paikassa kuin alkuperäinen nivelsiteen kyseinen osa on sijainnut tai keskellä nivelsiteen sijaintia. Kaksoissiirreteknikassa korvataan nimensä mukaisesti kaksi kimppua. Anteromediaalinen kimppu korvataan kuten yksöissiirreteknikassa, mutta sen

lisäksi korvataan posterolateraalinen eli takana ja vartalon ulkoreunan puolella sijaitseva kimppu. (Suomalainen et al. 2014)

3.1.2 Lumpiojännteen korjausleikkaus

Lumpiojännteen korjausleikkaukseen ei Friedmanin *et al.* (2020) mukaan ole standardoitua leikkaustekniikkaa. Lumpiojännteen repeämät tapahtuvat yleensä joko jännteen proksimaalisessa kiinnityskohdassa eli jännteen ja patellan kohtauspaikassa tai jännteen keskiosassa.

Ennen leikkausta läpivalaistaan terve jalka, josta määritetään polvilumpion sijainti. Leikkauksessa poistetaan kaikki ylimääräinen arpikudos ja kiinnikkeet patellan ympäriltä. Koska lumpiojännteen distaaliosa on tyypillisesti vaurioitumaton, annetaan sen säilyä sellaisenaan. Polvilumpion keskitasolle porataan luunaula (engl. pin), jonka kanssa samasta reiästä asetetaan kuitulanka (engl. fiberwire). Sääriluuhun porataan tunneli, josta sama kuitulanka kulkee ja näin ollen kiinnittää polvilumpion sääriluuhun. Tämän jälkeen muodostetun kuitulankakehikon päälle ommellaan siirre peittämään aukot, eli repeämän kohta. Siirre kiinnitetään sivuiltaan. Siinä tapauksessa, että lumpiojännettä on säilynyt sellainen pätkä, että se voidaan suoraan kiinnittää patellaan, tehdään niin. Kiinnitys tapahtuu käyttämällä joko korkkiruuviankkureita tai poraamalla tunneli ja kiinnittämällä irrallaan oleva pää ompeleilla kiinni. (Friedman et al. 2020)

3.2 Yleisesti käytössä olevien menetelmien haitat

Nykyisiin hoitomenetelmiin sisältyy useita haittapuolia. Erityisesti silloin, jos päädytään leikkaushoitoon, on huomioonotettavia riskejä runsaasti. Sekä leikkaushoitoa vaativien että lievempien vammojen hoitoon liittyy olennaisesti pysyvän arpikudoksen muodostuminen aidon jänne-/nivelsidekudoksen tilalle (Walden et al. 2017). Tästä johtuen nykyinen hoitokeino ei pysty palauttamaan kudoksen toiminnallisia, rakenteellisia ja biokemiallisia ominaisuuksia alkuperäiselle tasolle (Yang et al. 2013).

Nykyisenkaltaisen leikkaushoidon puutteellisuudesta kertoo melko paljon se, että leikkauksella hoidetuista jännteen/nivelsiteen repeämistä 3–25 % tarvitsevat toisen leikkauksen (No et al. 2020). Tämä johtunee leikkauksen jälkeisten komplikaatioiden yleisyydestä. Mahdollisia komplikaatioita ovat esimerkiksi siirteen pettäminen, siirteen aiheuttamat epätoivotut reaktiot, aikaisen nivelrikon puhkeaminen sekä krooninen kipu (Walden et al. 2017).

Merkittävin leikkaushoidon yksittäinen riskitekijä on käytettävät siirteet, joihin liittyy useita mahdollisia haittoja. Ylipäätään nykyisiin siirremateriaaleihin liittyy pitkä paranemisaika

(No et al. 2020). Pitkä paranemisprosessi johtuu luvussa kaksi mainituista jänteen luontaisista ominaisuuksista; hyposellulaarisuudesta eli vähäsoluisuudesta ja hypovaskularisuudesta eli vähäisestä verisuonituksesta. Jopa vuoden jälkeen kudoksen rakenne ja toiminta ovat huonommat kuin vammautumattoman kudoksen. (Yang et al. 2013) Kuten edellisessä luvun alussa esitettiin, käytettävä siirre voi olla joko itsestä, toisesta ihmisestä tai eläimestä. Käytännössä eläimistä peräisin olevia siirteitä ei käytetä. Molempiin ihmisestä peräisin oleviin siirrevaihtoehtoihin liittyvät omat haasteensa.

Ongelmia autologisissa siirtiessä, eli potilaasta itsestään otetuissa siirteissä, ovat tarve tuplaleikkaukselle, jolloin leikkausaika ja -hintaa nousevat ja on olemassa mahdollinen luovuttajakudoksen sairastumisriski. Tuplaleikkauksella tarkoitetaan sitä, että tarvitaan oma leikkauksensa sekä siirteen otolle että sen asennukselle vammaapaikkaan. Lisäksi ongelmia tuottaa vaihtelu siitä, millainen siirre saadaan sekä potilaan ilmentämä kosmeettinen huoli/murhe. (Oryan et al. 2017)

Muualta kuin potilaasta itsestään tulevat siirteet saattavat aiheuttaa vaihtelevia ja arvaamattomia seurauksia. Siirteen luovuttava henkilö on tyypillisesti kuollut. Yleisiä ongelmia ovat esimerkiksi epätoivotut immuunireaktiot, kuten siirteen hyljintä ja niveltulehdusten synty. Siirteen mukana potilaaseen saattaa siirtyä jokin sairaus, kuten HIV tai hepatiitti. Potilaita huolettavat myös toisista ihmisistä saatujen siirteiden eettisyys. Ongelmia lisää luovuttajan kudoksen korkea ikä. Luovutetun kudoksen sterilointi heikentää kudoksen ominaisuuksia jänteenä, jonka seurauksena jännesiirre pettää kohtuuttoman usein. (Oryan et al. 2017; No et al. 2020) Lisäksi siirteiden otto on kallista ja kivuliasta sekä saattaa aiheuttaa luovuttajan sairastumisen saadessaan jonkinlainen haavainfektio, jos kyseessä on elävä luovuttaja (O'Brien 2011).

Oman ongelmansa siirteiden käyttöön tuovat myös lapset ja nuoret murrosikäiset. Heidän kohdallaan siirteet itsestä eivät tule kyseeseen, sillä heidän takareiden lihastensa jänteet ovat vielä pieniä ja heikkoja sekä kestävät huonommin venytystä johtuen kypsymisen puutteesta. Nuorten ihmisten tapauksissa ainoa vaihtoehto on siis siirre toisesta ihmisestä. (No et al. 2020) Toisesta ihmisestä otetun siirteen hyvä puoli on myös se, että itse potilaan leikkausaika on lyhyempi, koska siirrettä ei tarvitse ensiksi irrottaa hoidettavasta potilaasta (Suomalainen et al. 2014).

4. KUDOSTEKNOLOGISET HOITOMENETELMÄT

Kudosteknologia on tieteenala, joka pyrkii biohajoavan skaffoldin (engl. scaffold) ja siihen sisällytettyjen spesifien solutyypin avulla saamaan kudoksen uusiutumaan alkuperäisen kaltaiseksi palauttaen sen toiminnallisuuden. Skaffoldi toimii niin sanottuna mallina tai (rakennus)telineenä kehittyvälle kudokselle ja liitetyt solutyypit yhdessä elimistön omien solujen kanssa rakennuspalikoina. Kudosteknologiaa hyödynnettäessä jänne- ja nivelsidevammojen hoidossa pyritään matkimaan niiden biokemiallista koostumusta ja rakennetta, solupopulaatiota sekä mekaanisia ominaisuuksia. (Kuo et al. 2010) Kuten luvussa 2 todettiin, ovat jänne ja nivelside hyvin samanlaisia koostumukseltaan, joten samankaltaiset kudosteknologiset ratkaisut voisivat toimia pääpiirteissään molemmissa tapauksissa. Näin ainakin monet tutkimukset tuntuvat oletavan.

Skaffoldi on kudosteknologian keskeinen käsite. Se on kolmiulotteinen biomateriaalista valmistettu huokoinen tukiranka (Paakinaho & Kellomäki 2011) ja se onkin yksi kriittisistä tekijöistä jännekudosteknologiassa, koska se tarjoaa biomekaanisen tuen paranevalle kudokselle, kunnes soluväliainetta on tuotettu tarpeeksi, jotta uutta repeämää ei synny (Yang et al. 2013). Skaffoldi voidaan asentaa joko saman tien vaurioituneeseen kudokseen tai pitää laboratoriossa, kunnes siihen on kasvanut uutta kudosta, joka sitten implantoidaan vauriokohtaan. Skaffoldin tehtävä on tukea ja edistää paranemisprosessia. Se jäljittelee terveen kudoksen soluväliainetta sekä ohjaa ja stimuloi solujen kasvua kohti toiminnallista, alkuperäisen kaltaista kudosta. (Paakinaho & Kellomäki 2011)

Potilaan kehon pitää sietää käytettävää skaffoldia hyvin, jonka vuoksi skaffoldin on oltava soluyhteensopiva (engl. cytocompatible) in vitro, eli laboratorio-olosuhteissa testatessa ja bioyhteensopiva sekä biohajoava in vivo, eli aidossa ympäristössä, joka tässä tapauksessa on potilaan polvinivel. Nämä ominaisuudet vaaditaan myös, jotta skaffoldi absorboituu ongelmitta potilaan normaalin metabolian kautta. (Oryan et al. 2017). Haasteen tuo kudoksen paranemisen vaihtelu henkilöiden luontaisen aineenvaihdunnan ja iän mukaan, jolloin myös skaffoldien pitäisi hajota eri tahtia (O'Brien 2011).

Yksi jänteiden/nivelsiteiden kudosteknologisista päämääristä on yhdistää tarkoituksenmukainen biohajoava skaffoldi solujen ja soluärsykkeiden kanssa, jotta saataisiin aikaan sellaisen soluväliaineen uudestaan muodostuminen, joka läheisesti vastaisi alkuperäisen jänteen mekaanisia ominaisuuksia ja biokemiaa. (Kuo et al. 2010) Tällä hetkellä kudosteknologiassa tutkitaan soluistutettavia skaffoldeja, kasvutekijöillä paranneltuja skaffoldeja sekä kantasoluja (Gill 2017).

4.1 Ideaalisen skaffoldin ominaisuuksia

Ideaalinen jänne-/nivelsideskaffoldi sisältää riittävästi, mutta ei liikaa, aloitusbiomateriaalia, jotta se kestää välittömästi implantoinnin jälkeen sille varatun painon ja toisaalta hajooa samaa vauhtia, kuin uusi alkuperäistä vastaava kudoks kehittyy tilalle. Viikkojen tai kuukausien jälkeen aloitusmateriaali, skaffoldi, on täysin korvattu uusiutuneilla jännesoluilla ja -kudoksella tai nivelsidesoluilla ja -kudoksella. (Kuo et al. 2010) Skaffoldi valmistetaan yleensä jostakin polymeeristä. Käytetyt polymeerit jaetaan tyypillisesti synteettisiin ja luontaisiin niiden materiaalin alkuperän mukaan. Skaffoldimateriaalin pitää olla sopivan huokoista, jotta verisuonet pääsevät muodostumaan siihen, mutta toisaalta se ei saa olla liian huokoinen, koska mekaaninen vahvuus kärsii silloin liikaa (O'Brien 2011).

Lisäksi ideaalinen skaffoldi on tenojohtava (engl. tenoconductive), tenoinduktiivinen (engl. tenoinductive), tenogeeninen (engl. tenogenic) sekä tenoyhdistävä (engl. tenoincorporative). Tenojohtavuudella tarkoitetaan, että skaffoldi sallii uusien solujen ja soluväliaineen täyttää vioittuneen alueen ja muodostaa uuden rakenteen, eli kudoksen, vain ja ainoastaan vioittuneelle alueelle, eli jänteen/nivelsiteen päiden jäänteiden väliin. Se sallii myös kantasolujen kulkeutumisen skaffoldin läpi ja jakautumisen skaffoldilla. Tenoinduktiivisuudella puolestaan tarkoitetaan skaffoldin kykyä opastaa jakautuvat kantasolut erilaistumaan tenoblasteiksi. Kuten luvussa 2 kerrottiin, tenoblastit ovat kypsyessään vastuussa tyypin I kollageenin tuotannosta, joka on jänneiden runsain rakenneproteiini. Tenogeenisyyden merkitys on ohjata parantuvaa kudosta uusiutumaan niin, että se saa takaisin normaalin, terveen jänteen rakenteelliset ja toiminnalliset ominaisuudet. Tenoyhdistävyys sallii skaffoldin imeytymisen uuteen kudokseen niin täydellisesti, että sen jäänteitä ei voida enää erottaa kudoksesta, kun se on uusiutunut. (Oryan et al. 2017)

Ideaalitilanteessa jänneiden ja nivelsiteiden korjausta varten suunniteltu skaffoldi täyttäisi samanaikaisesti seuraavat seitsemän kriteeriä:

1. Skaffoldin yksiakselialinen (engl. uniaxial) vetolujuus vastaa tai ylittää luonnollisen jänteen/nivelsiteen lujuuden.
2. Se kykenee sietämään suuria määriä syklistä kuormitusta.
3. Se vastustaa pitkän aikavälin hiljattain ilmenevää muodonmuutosta.
4. Se sallii tehokkaan ravinteiden ja jätteiden siirron.
5. Se estää kitkatonta liikettä ja liukumista hankauksen vähentämiseksi
6. Sillä on asianmukainen biologinen vaste in vivo (ei immunogeenistä vastetta, kyky integroitua isäntäkudokseen ja soluilla kyky ilmentää tarkoituksenmukaisia

soluväliaineen proteiineja) siirteen löystymisen ja niveltulehduksen syntymisen estämiseksi.

7. Se erottuu ympäröivästä pehmytkudoksesta tavanomaisessa ei-invasiivisessa kuvantamisessa (esim. röntgenkuvaus). (No et al. 2020)

Halutulla tavalla kehitetty skaffoldi voi edistää jänteen paranemista helpottamalla solujen jakautumista, lisäämällä soluväliaineen tuotantoa ja edesauttamalla soluväliaineen järjestäytymistä toiminnalliseksi jännekudokseksi. Skaffoldia voidaan kehittää esimerkiksi muotoilemalla sen pintaa tai liittämällä siihen kasvutekijöitä. (Yang et al. 2013) Skaffoldin valmistamiseen käytettävien biomateriaalien proteiinien muokkauksen on raportoitu parantavan solujen adheesioita ja kontrolloivan adheesiota seuraavaa soluvastetta materiaalien pinnalla (Lu et al. 2005).

No et al. (2020) esittävät, että jänteen/nivelsiteen korjaamiseen kudosteknologisin menetelmin kannattaa käyttää kahdesta pääkomponentista, hydrogeelistä ja kuidusta (engl. fiber), muodostettua skaffoldia. Hydrogeelit ovat hydrofiilistä polymeeriketjuista muodostuneita verkkorakenteita. Ne pystyvät sitomaan suuria määriä vettä. Vesipitoisuus voi olla jopa yli 90 %. Yksittäisten polymeeriketjujen välisten siltarakenteiden vuoksi hydrogeeliverkko säilyttää. Koska ihmiskeho on valmistettu pääasiassa vedestä ja soluväliainemateriaaleista, joita solut ympäröivät, ovat hydrogeelit hyvin samankaltaisia kuin kehomme. Tästä johtuen hydrogeelejä uskotaan voitavan käyttää kudosteknologiassa. (Wikipedia 2021)

Hydrogeelin rooli on muistuttaa pehmeää väliainetta kohdekudoksessa. Kuidun ensisijainen tehtävä on tuoda rakenteeseen jänteen/nivelsiteen mekaanisia ja biologisia ominaisuuksia ja ennen kaikkea venytyslujuutta. Polymeerinen hydrogeeli tukee jänne-/nivelsidekudoksen kasvua tukemalla solujen kiinnittymistä, toimintaa ja jakautumista, mutta ei yksinään sovi repeämisen korjaamiseen johtuen mekaanisesta heikkoudestaan verrattuna ihmisen luontaiseen jänne-/nivelsidekudokseen. Hydrogeelisyteemit voivat tarjota joustavuutta kontrolloida ja ohjalla ominaisuuksien laajuutta, kuten hajoamista, injektoitavuutta, biotoiminnallisuutta, kasvutekijöiden ja lääkeaineiden vapautumista ja rakenteen huokoisuutta helpottaakseen solujen jakautumista ja jäykkyyttä. Kuitukomponentti taasen tarvitsee hydrogeelin tuoman suojaavan ominaisuuden, jotta minimoidaan kuituihin aiheutuva vaurio samoin kuin soluväliaine suojaaa kollageenisyytä. Eli siis kehittämällä sopiva ns. kuituvahvisteinen hydrogeeli, saadaan rakenne, joka on kyllin vahva tukemaan ihmisen nivelsiteen/jänteen korjausta, mutta myös biologisesti aktiivinen tukeakseen oikeanlaisen soluväliaineen integraatiota. (No et al. 2020) Kudosteknologiassa

käytettävän skaffoldin materiaali on merkittävä tekijä määrittämään skaffoldin aikaansaa-
maa kokonaissoluvastetta ja soluväliaineen muodostumista (Lu et al. 2005).

Materiaalin lisäksi skaffoldien arkkitehtuuri on erittäin tärkeää. Skaffoldien huokoisuus
varmistaa solujen tunkeutumisen ja ravinteiden riittävän diffuusion rakennelman soluille
ja niiden tuottamalle soluväliaineelle. Huokoinen rakenne vaaditaan, jotta jätteiden kul-
jetus pois skaffoldista onnistuu. Toinen avainkomponentti on huokosten koko. Huokos-
ten pitää olla tarpeeksi suuria, jotta solut mahtuvat kulkeutumaan niiden läpi, mutta tar-
peeksi pieniä, jotta solujen sitoutuminen skaffoldiin on tehokasta. (O'Brien 2011)

4.2 Synteettiset polymeerit skaffoldissa

Yksi synteettisten polymeerien etu on, että ne voidaan prosessoida suhteellisen helposti
halkaisijaltaan nanometriskaalan kokoisiksi kuiduiksi ja järjestää muistuttamaan luonnol-
lisen jätteen rakennetta (Kuo et al. 2010). Lu *et al.* (2005) tutki kolmen eri synteettisen
polymeerin ominaisuuksia eturistisiteen korjautumista tukevana skaffoldina kaneilla. Tut-
kittavat polymeerit olivat PGA (polyglycolic acid), PLLA (poly-L-lactic-acid) ja PLGA (po-
lylactic-co-glycolic co-polymer), koska ne ovat vaihteittain hajoavia/absorboituvia ja nii-
den ei pitäisi aiheuttaa vierasainereaktioita. Tutkimuksessa osa materiaaleista päällysy-
tettiin fibronectiinillä, koska sen oletettiin edistävän solujen tarrautumista, vaeltamista ja
jakautumista skaffoldilla sekä ylläpitävän soluväliainetta. Lopputuloksena todettiin fib-
ronektiinipäällysteisen PLLA:n olevan tutkituista paras skaffoldi. PGA oli turhan kova ja
nopeasti hajoava materiaali, ja solut eivät tahtoneet kiinnittyä siihen. PLLA:n erotti
PLGA:sta sen parempi tuki solujen kiinnittymiselle, leviämiselle ja jakautumiselle.

Polyhydroksiesterit hajoavat hydrolyysillä, joka lisää kyseisten materiaalien suosiota.
Tutkimuksissa on havaittu solujen liittymistä ja jakautumista muun muassa seuraavilla
materiaaleilla: PCL, PLA ja PLGA. Näitä materiaaleja voidaan sekoittaa, jolloin voidaan
vaikuttaa esimerkiksi saadun materiaalin hajoamisnopeuteen. On havaittu, että synteet-
tisistä biomateriaaleista on helppo valmistaa kerta toisensa jälkeen mekaanisesti ja ke-
miallisesti samanlaisia tuotteita. Lisäksi synteettiset biomateriaalit ovat helposti valmis-
tettävissä erilaisiin muotoihin ja kokoihin, ne hajoavat hydrolyysillä ja ovat vaikuttavia
jänne-/nivelsidekudosteknologisessa tutkimuksessa. Synteettisiltä biomateriaaleilta kui-
tenkin puuttuu toiminnallisia kemiallisia ryhmiä solujen sitomiseen ja ne saattavat hajo-
tessaan vapauttaa happamia sivutuotteita tai epäluonnollisia polyestereitä verenkiertoon.
(Kuo et al. 2010) Happamat sivutuotteet laskevat veren pH:ta ja siten aiheuttavat
elimistön happamoitumista, joka edelleen johtaa aineenvaihdunnan häiriöihin, hyperven-
tilaatioon (liikahengitykseen) ja potilaan olotilan heikkenemiseen.

4.3 Luontaiset polymeerit skaffoldissa

Viime aikoina hydrogeelejä on kehitetty luontaisista polymeereistä aiemmin käytettyjen synteettisten sijaan. Tutkittuja luonnollisia polymeerejä ovat muun muassa kollageeni, gelatiini, silkki, hyaluronihappo ja fibriini. (No et al. 2020) Näistä esimerkiksi kollageenia ja hyaluronihappoa esiintyy luontaisesti nisäkkäiden elimistössä, joten niiden tutkiminen skaffoldimateriaalina on ollut looginen ajatus (Paakinaho & Kellomäki 2011) toisin kuin silkki, jota ei luontaisesti nisäkkään elimistössä esiinny. Biologisten polymeerien etu hydrogeeleissä verrattuna synteettisiin on niiden luontainen bioyhteensopivuus sekä kyky muistuttaa jänteiden/nivelsiteiden soluväliaineen ominaisuuksia ja komponentteja esittämällä soluntunnistussignaaleja, jotka tarjoavat sopivan paikan/lokeron solujen lisääntymiselle ja erilaistumiselle, joka voi myöhemmin tehostaa kudoksen korjaantumista ja paranemista. (No et al. 2020)

Suorin ja ilmiselvin materiaalivaihtoehto on tyypin I kollageeni, koska sitä esiintyy normaalistikin jänne-/nivelsidekudoksessa. Tällä hetkellä ei kuitenkaan ole olemassa keinoa järjestää ja silloittaa kollageenisyytä soluyhteensopivalla tavalla ja sellaisenaan kollageenigeelit jäävät mekaanisesti liian heikoiksi. Siten kollageenipohjaiset skaffoldit, ovat tällä hetkellä rajoitettuja jänteiden/nivelsiteiden korvaamiseen, vaikka ne ovat hyödyllisiä jänteen erilaistumisen ja regeneraation mekanismien ja mekaanisen stimulaation vaikutusten tutkimiseen. (Kuo et al. 2010)

Gelatiini on hydrolysoitu muoto kollageenista. Sitä voidaan käyttää tehokkaana skaffoldina, koska se on biologisesti aktiivinen, bioyhteensopiva ja biohajoava polymeeri. Monet in vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että viljellyt solut vaeltavat, jakautuvat ja erilaistuvat gelatiiniskaffoldilla. Gelatiiniskaffoldeja voidaan valmistaa joko huokoisiksi tai säikeisiksi. Huokoinen muoto on sopivin kolmiulotteisten skaffoldien valmistamiseen, joita mahdollisesti voitaisiin käyttää suurten jännevammojen hoidossa. Tutkimalla gelatiiniskaffoldia kaniin revenneen akillesjänteen hoidossa, huomattiin gelatiiniskaffoldin olevan tenoinduktiivinen ja sillä oli kyky lisätä tenogeenisyyttä. Eli skaffoldi lisäsi tenoblastien ilmentymistä kudoksessa ja parantuva jänne muistutti rakenteeltaan tervettä jännettä. (Oryan et al. 2017)

Silkipohjaiset biomateriaalit ovat hyvin bioyhteensopivia, mekaanisesti vahvoja ja niiden hajoamista elimistössä voi hallita (Ran et al. 2017). Silkin etuja skaffoldimateriaalina ovat sen huomattava vetolujuus, sitkeys ja jäykkyys. Fibroiinilla, joka on toinen luonnonsilkin pääaineista, on monia hyviä puolia. Sillä on pinnallaan aminohappoja solujen tarttumispinnaksi, se pysyy rakenteellisesti kokonaisena vesiliuoksissa, mutta hajoaa hitaasti

(viikkojen–kuukausien kuluessa) proteolyttisesti ja se voidaan valmistaa geeleiksi, kalvoiksi, punotuiksi kuiduiksi tai nanokuiduiksi. Nämä ominaisuudet tekevät silkin fibroinista yhden parhaista luonnollisista polymeereistä tukemaan solujen ja kudosten kasvua. (Kuo et al. 2010)

Luontaisista polymeereistä on tehty myös seoksia. Esimerkiksi silkkiä ja kollageenia on sekoitettu keskenään. Tutkijat ovat havainneet silkkikollageeniskaffoldille istutettujen solujen ilmentävän geenejä aktiivisemmin kuin pelkästä silkistä valmistetulla skaffoldilla. (Kuo et al. 2010)

4.4 Skaffoldien liitännäiset (kasvutekijät, solut)

Kuten aiemmin todettiin, skaffoldi yksinään ei riitä aikaansaamaan vammautuneen jänneen/nivelsiteen täydellistä uusiutumista. Sen vuoksi solujen istuttamisesta skaffoldille ennen skaffoldin implantointia on tullut suosittua. Soluistutusten tavoite on lisätä sopivien kasvutekijöiden erityistä ja siten kiihdyttää soluväliaineen tuotantoa. Tämän uskotaan olevan erityisen tärkeää etenkin nivelen sisäisessä ympäristössä, koska siellä solujen rekrytointi paikalle ympäröivästä kudoksesta on rajoitettua. (Kew et al. 2011)

Kasvutekijät toimivat perussignaalina sekä pehmytkudoksen luontaisessa kasvussa että paranemisprosessissa. Kasvutekijät ovat kykeneviä stimuloimaan muun muassa solujen signaalimolekyylien erityistä, jakautumista, erilaistumista ja soluväliaineen proteiinien tuottoa. Kollageeniskaffoldin rikastettuna erilaisilla valmisteilla on havaittu tarjoavan merkittävän mahdollisuuden saavuttaa onnistunut jänneen/nivelsiteen uusiutuminen. Valmisteilla tarkoitetaan tässä yhteydessä soluja, kasvutekijöitä ja verihitakerikasta plasmaa. (Kew et al. 2011)

Useilla kasvutekijöillä on saavutettu samankaltaisia hyötyjä (Kew et al. 2011). Esimerkiksi bFGF-kasvutekijän (basic fibroblastic growth factor) lisäämisen skaffoldiin on havaittu lisäävän solujen jakautumista, tenascin-C:n sekä tyypin I ja III kollageenin runsaampaa esiintymistä sekä kollageenia, fibronektiiniä ja biglykaania koodaavien geenien lisääntyntä ilmentämistä. Kyseisen kasvutekijän havaittiin lisäävän kudoksen maksimaalista vahvuutta ja venytyskestävyyttä, uusiutuneen kudoksen kollageenimassaa sekä uusiutuneen kudoksen poikkileikkaus muistutti enemmän alkuperäistä tervettä kudosta. (Kuo et al. 2010)

Mesenkymaalisia kantasoluja, jotka ovat multipotentteja soluja eli kykeneväisiä erilaistumaan mesenkymaalisten kudosten soluiksi, on ehdotettu käytettäväksi jänneiden/nivelsiteiden kudosteknologiassa. Näiden solujen pääetu on, että niitä saadaan helposti aspiroitua luuytimeistä. Mesenkymaalisten kantasolujen käytön skaffoldeissa on jo havaittu

vaikuttavan positiivisesti uusiutuvan kudoksen mekaanisiin ja histologisiin ominaisuuksiin. (Kew et al. 2011) Luuytimen mesenkymaalaisia kantasoluja on testattu silkkiskaffoldilla hyvin tuloksin (Kuo et al. 2010).

Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää autologisia jänteen/nivelsiteen fibroblasteja, mutta ne pitäisi ensin eristää potilaasta leikkauksella, sitten kasvattaa laboratorioissa skaffoldilla ja lopuksi implantoida soluilla höystetty skaffoldi potilaaseen. Usean leikkauksen tekeminen ei kuitenkaan ole tavoiteltava asia, joten ligamentoplastit/tenoplastit eivät siten ole näillä näkymin potentiaalinen vaihtoehto. Niiden on kuitenkin havaittu parantavan selvästi uusiutuvan kudoksen mekaanisia ominaisuuksia. (Kew et al. 2011)

Kolmas soluvaihtoehto on ihon fibroblastit. Ne ovat helpommin saatavissa ja kerättävissä kuin jänteen/nivelsiteen fibroblastit, jonka vuoksi luovuttajakudoksen sairastumisriski on alhaisempi. (Kew et al. 2011) Solu- ja kasvutekijäliitännäisten lisäksi on muitakin vaihtoehtoja skaffoldin parantamiseen. Valmistettuun skaffoldiin voidaan liittää erilaisia funktionaalisia ryhmiä, kuten fosfaatti-, amidi- ja sulfonaattiryhmiä parantamaan solujen kiinnittymistä skaffoldin pintaan (Kuo et al. 2010).

4.5 Soluperusteinen hoito

Yksi viimeaikainen kudosteknologinen idea on tarjota vaurioituneeseen kudokseen sellaisia soluja, jotka ovat kykeneväisiä syntetisoimaan soluväliaineen komponentteja. Tutkitut injektoidavat solutyypit ovat käytännössä samat kuin skaffoldiin liitettävien solujen. On tutkittu erilaisia solulähteitä, kuten kudosspesifejä tenosyyttejä ja ei niin spesifejä mesenkymaalaisia kantasoluja eri lähteistä, esimerkiksi luuytimeistä tai rasvakudoksesta sekä ihon fibroblasteja. Solujen suora injektio vaurioituneeseen kudokseen on antanut lupaavia tutkimustuloksia. (Walden et al. 2017)

Autologisilla tenosyyttivalmisteilla on saatu lisättyä tyypin I kollageenin tuotantoa, ja nämä lisääntyneet kollageenisyyt olivat hyvin järjestäytyneitä. Tenosyyteillä hoidettujen kudosten tutkittiin olevan hoitamattomia venytystä kestävämpiä. Myös autologisilla luuytimen mesenkymaalisisilla kantasoluilla hoidettujen potilaiden jänneiden havaittiin kestävä hoitamattomia paremmin venytystä. Lisäksi mesenkymaalaisia kantasoluja käytettäessä saavutettiin histologisesti ja biomekaanisesti enemmän terveen jänteen kaltainen kudos kuin verrokkiryhmässä. (Walden et al. 2017) Etu ihon fibroblastien käytössä on niiden runsaus ja saatavuuden helppous. Ihon fibroblastitutkimuksessa potilaiden kipu, tendinopatian vakavuus ja kudoksen toimintaheikkous olivat vähentyneet. (Clarke et al. 2011)

Soluperusteiset menetelmät eivät kuitenkaan ole aivan ongelmattomia. Epäspesifien solujen käyttö voi tuoda ongelmia kudosspesifisyyteen liittyen. Ne eivät välttämättä kypsy halutuksi solutyypiksi. (Clarke et al. 2011) Kantasolujen käyttö on usein liitetty virhesijaintiseen luun muodostumiseen. Sen vuoksi ne vaativat spesifisen tenogeenisen erilaistumisen in vitro ennen käyttöä, joka voi usein olla monimutkainen prosessi. Soluja kasvatetaan soluviljelmässä ennen vammaan injektioimista, jolloin voi nousta esiin ongelmia useiden jakautumiskierrosten seurauksena. Ilmenevät ongelmat voivat olla esimerkiksi fenotyyppin ajautumista ja metabolisen aktiivisuuden laskua. (Walden et al. 2017) Myös soluhoidon ongelmana on luovuttajakudoksen sairastumisriski. Yleisesti solujen otossa kasvatusta ja myöhemmin injektioimista varten on riski vaurioittaa kudosta, josta ne otetaan. Suuri riski on etenkin sellaisilla kudoksilla, kuten jännekudos, jotka paranevat hitaasti ja huonosti. (Clarke et al. 2011) Lisäksi solujen käyttö jännevammojen hoidossa on hyvin kallista. Yksinkertaisista hoidoista voi selvitä alle 5 000 dollarilla, mutta monimutkaisemmat tapaukset maksavat yli 25 000 dollaria (Hildreth 2021)

Verisuonitus on kudosteknologian avainprosessi. Monilla immuunisoluilla, erityisesti makrofageilla, on havaittu olevan merkitys varhaisen vaiheen verisuonten muodostumisella. (Ran et al. 2017) Täten voitaisiin ajatella, että jonkin makrofageja paikalle houkuttelevan injektioiminen vammaan olisi hyödyllistä.

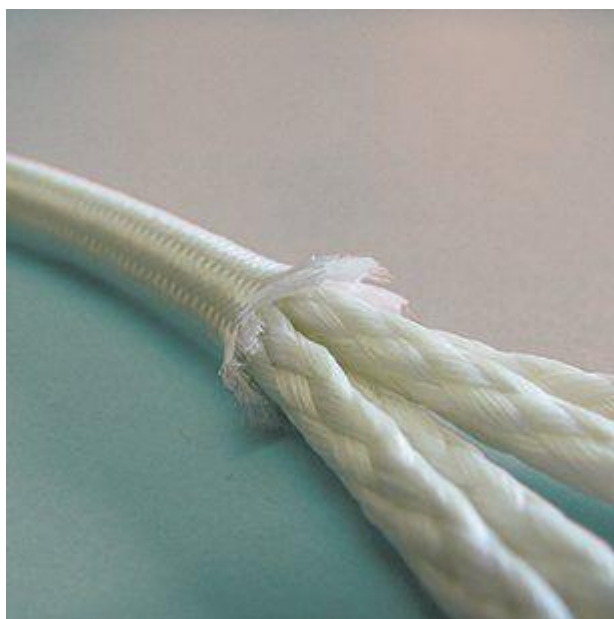
4.6 Eturistisiteen korjaus kudosteknologisin menetelmin

Eturistisiteen korjausleikkauksissa käytettävän interferenssiruuvin korvaaminen bioaktiivisesta materiaalista valmistetulla ruuvilla on haasteellista, koska bioaktiiviset materiaalit ovat usein mekaanisesti heikkoja. Schumacher *et al.* (2017) tutki hydroksiapatiittia interferenssiruuvin materiaalivaihtoehtona. Tutkimuksessa kehitettiin uudenmallinen ruuvi, joka oli käytetyllä materiaalilla mekaanisesti kestävämpi, kuin perinteisen mallinen ruuvi. Kehitetyn interferenssiruuvin kierteet nousivat jyrkästi. Kierteiden jyrkkä nousu teki ruuvista kestävämmän ja mahdollisti lisäksi ruuvin itsekiertymisen (engl. self-rotation) ruuvien sijoittamisen aikana. Tutkittu ruuvi ei ollut puhtaasti hydroksiapatiitista valmistettu, vaan 35 prosenttia siitä koostui polyetyleenistä, parafiinivahasta ja steariinihaposta. Ruuvien kestävyttä verrattiin BioComposite™-ruuvien kestävyteen ollen kutakuinkin sama. Testitulokset ovat lupaavia, mutta tutkimuksessa todetaan, että kiinteämpi ruuvi voisi olla luotettavampi ja käyttövarmempi.

Yksi kaupallinen tuote eturistisiteen korjaukseen on Miach Orthopaedicsin The Bridge-Enhanced® ACL Repair (BEAR®) Implant. BEAR®-implantti yhdistää revenneen eturistisiteen päät toisiinsa. Implanttiin injektoidaan pieni määrä potilaan omaa verta. Veren lisääminen mahdollistaa revenneen eturistisiteen päiden liittymisen takaisin yhteen sekä

ylläpitää eturistisiteen alkuperäisiä kiinnittymisiä reisiluuhun ja sääriluuhun. Implantti absorboituu kehoon noin kahdeksan viikon kuluessa. BEAR[®]-implantti on ilmeisesti valmistettu naudan soluväliaineen kollageenista. (Miach Orthopaedica 2021)

Toinen kaupallinen tuote on MorphoMedin RegACL, jonka raaka-aine on silkin fibroiini. RegACL:n valmistaja kertoo tuotteen olevan ensimmäinen joukossaan, joka antaa täyden vakauden heti leikkauksen jälkeen ja stimuloi uuden eturistisiteen kasvua. RegACL hajoaa elimistössä joidenkin kuukausien – muutaman vuoden kuluessa. Tuote on esitetty kuvassa 4. (MorphoMed 2021)



Kuva 4. RegACL-siirre (MorphoMed 2021)

4.7 Lumpiojänteen korjaus kudosteknologisin menetelmin

Lumpiojänteen korjausleikkauksiin ei vaikuttaisi vielä olevan kudosteknologisia hoitomenetelmiä. Pitkälti oletetaan, että eturistisiteissä toimivat menetelmät toimisivat myös jänneissä, mutta sitä ei juurikaan ole tutkittu. González-Quevedo *et al.* (2018) on pyrkinyt kokoamaan katsauksen vuosina 1999–2016 eläinkokeina tehdyistä tutkimuksista koskien kudosteknologisia menetelmiä lumpiojänteen hoidossa. Synteettisiä materiaaleja kuten polyglykoli-happoa, kitosaanipohjaisia hyaluronaani hybridikuitua sekä polyhydroksialkanonaatteja on tutkittu kudosteknologisen jännesiirteen materiaaleina. Kaikilla näistä on omat etunsa ja toisaalta yksikään tutkittu siirremateriaali ei ole yksinään erinomainen. (González-Quevedo *et al.* 2018) Ilmeisesti ainuttakaan kaupallista siirrettä nimenomaan lumpiojänteeseen ei ole saatavilla.

Erilaisia potentiaalisia siirremateriaalivaihtoehtoja enemmän on tutkittu injektoitavia solu- ja kasvutekijäperusteisia hoitoja. Tällaisia hoitomuotoja voidaan käyttää myös tendinopatioiden hoidossa sekä erityisesti silloin, kun lumpiojanteesta on otettu autologinen siirre eturistisiteen korjaukseen. Kuten luvussa kolme jo todettiin, yksi autologisten siirteiden ongelma on nimenomaan luovuttajakudoksen, eli tässä tapauksessa lumpiojanteen, sairastuminen. Menestyksekkäästi on tutkittu esimerkiksi jänneohjattuja kantasoluja. Ne ovat lisänneet kollageenin tuottoa, lisänneet uusiutuvan kudoksen biomekaanisia ominaisuuksia sekä parantaneet solujen ja kollageenisyyiden järjestäytymistä. (Ni et al. 2012)

5. YHTEENVETO

Kudosteknologiset ratkaisut polven nivelside- ja jännevammojen hoitoon vaikuttavat olevan hyvin toivottuja. Ideaalinen kudosteknologinen nivelsiteiden/jänneiden repeämien korjauksissa käytettävä skaffoldi paikkaisi nykyisten kudossiirteiden monet ongelmat. Saataisiin huomattavasti tasalaatuisempia siirteitä, kun ne valmistettaisiin keinotekoisesti. Samalla ratkaistaisiin steriiliyteen liittyvät ongelmat, jotka ovat läheisesti läsnä toisesta henkilöstä otettujen siirteiden tapauksissa. Erillistä sterilointia, joka vaikuttaa negatiivisesti siirteen mekaanisiin ominaisuuksiin, ei tarvittaisi, kun steriiliys voitaisiin huomioida jo valmistusvaiheessa. Ei olisi myöskään pelkoa sairauksien siirtämisestä siirteen luovuttajalta siirteen saajalle.

Huomionarvoista on sekin, että potilaan tarvitsisi kestää vain yksi leikkaus. Toki jos nykyisen kaltainen siirre otetaan ruumiista, ei silloinkaan tarvita kuin yksi kipua tuottava leikkaus. Kuitenkin kudosteknologista skaffoldia käytettäessä välttyttäisiin potilaan kokealta vastenmieliseltä ajatukselta siitä, että häneen on asennettu osa jonkun ruumiista. Kudosteknologisten ratkaisujen hyvä puoli on myös se, että niitä on saatavissa rajaton määrä toisin kuin perinteisesti käytettyjä siirteitä. Lisäksi tutkimukset osoittavat, että kudosteknologista skaffoldia käytettäessä revennyt nivelside/jänne korjautuu selvästi parempilaatuisiksi ja enemmän alkuperäistä kudosta vastaavaksi kuin siirteellä korjattu.

Luovuttajakudoksen sairastumisriskiltä säästyminen riippuu näkökulmasta. Jos skaffoldiin tarvitaan soluliitännäisiä, liittyy niidenkin keräämiseen luovuttajakudoksen sairastumisriski. Toisaalta kuten luvussa neljä todettiin, esimerkiksi ihon fibroblasteja käytettäessä sairastuvuus on hyvin alhainen.

Yleisesti ottaen on hieman kummallista, että valtaosassa kudosteknologisia ratkaisuja koskevissa tutkimuksissa on tutkittu akillesjännettä tai lumpiojännettä, mutta olemassa olevat ratkaisut ovat revenneen eturistisiteen hoitoon. Vaikka voitaneen olettaa, että samat pääpiirteet toiminevat sekä jänneissä että nivelsiteissä, tarvitaan enemmän puhtaasti nivelsiteitä koskevia tutkimuksia. Alan julkaisuihin tutustuessa voi havaita, että erilaisia kudosteknologisia ratkaisuja on tutkittu jo 1990-luvulta saakka, mutta merkittävää edistymistä ei tunnu tapahtuvan.

Kaikki komponentit onnistuneen kudosteknologisen hoitoratkaisun kehittämiseen vaikuttaisivat olevan kasassa, mutta siitä huolimatta hoitoratkaisuja ei juuri ole. Tiedetään, että skaffoldin päämateriaalin on oltava bioyhteensopiva, biohajoava ja rakenteeltaan sopi-

van huokoinen. Joidenkin polymeerien ja etenkin luontaisten polymeerien kuten silkkifibriinin ja gelatiinin on havaittu olevan tällaisia. Ideaalinen skaffoldi myös edistää uuden kudoksen kasvua. Uskotaan, että skaffoldi tarvitsee jonkinlaisia liittäviä indusoidakseen kudoksen uusiutumista. Onkin selvitetty, että erilaiset solujohdannaiset ja monet kasvutekijät sopivat tarkoitukseen. Solujohdannaiset voivat olla peräisin siitä kudoksesta, johon skaffoldi on tarkoitettu istuttamaan, mesenkymaalaisia kantasoluja tai ihon fibroblasteja.

Loppujen lopuksi syy kudosteknologisten hoitoratkaisujen vähyyteen lienee, että kaikki edellä luetellut tekijät ovat lupaavia ja edesauttavat nivelsiteen/jänteen uusiutumista. Ne eivät kuitenkaan saa nivelside-/jännekudos uusiutumaan täysin alkuperäisen kaltaiseksi. Kaikki tutkitut komponentit ainoastaan tukevat kehitystä alkuperäistä muistuttavaksi kudokseksi ja ovat siksi lupaavia, mutta kaipaavat lisätutkimusta.

On oletettavaa, että kudosteknologiset ratkaisut yleistyvät tulevaisuudessa ja monet tulevat saamaan niistä apua nivelside- ja jännevammoihinsa. Kuitenkin niin kudosteknologisten ratkaisujen kuin perinteisten menetelmienkin kohdalla on muistettava, että jokainen elimistö on oma yksilönsä ja reagoi asioihin eri tavoin.

LÄHTEET

Clarke, A.W., Alyas, F., Morris, T., Robertson, C.J., Bell, J. & Connell, D.A. 2011, "Skin-Derived Tenocyte-like Cells for the Treatment of Patellar Tendinopathy", *The American Journal of Sports Medicine*; *Am J Sports Med*, vol. 39, nr. 3, s. 614-623. doi: 10.1177/0363546510387095.

Friedman, J.M., You, J.S., Hodax, J.D., Aung, M.S., Feeley, B.T., Zhang, A.L., Ma, C.B. & Lansdown, D.A. 2020, "Patellar tendon reconstruction with hamstring autograft for the treatment of chronic irreparable patellar tendon injuries", *The knee*; *Knee*, vol. 27, nr. 6, s. 1841-1847. doi: 10.1016/j.knee.2020.09.002.

Gill, T.J. 2017, "CORR Insights®: Hamstring Autograft versus Patellar Tendon Autograft for ACL Reconstruction: Is There a Difference in Graft Failure Rate? A Meta-analysis of 47,613 Patients", *Clinical orthopaedics and related research*; *Clin Orthop Relat Res*, vol. 475, nr. 10, s. 2469-2471. doi: 10.1007/s11999-017-5345-2.

González-Quevedo, D., Martínez-Medina, I., Campos, A., Campos, F. & Carriel, V. 2018, "Tissue engineering strategies for the treatment of tendon injuries: a systematic review and meta-analysis of animal models", *Bone & joint research*; *Bone Joint Res*, vol. 7, nr. 4, s. 318-324. doi: 10.1302/2046-3758.74.BJR-2017-0326.

Hildreth C. 2021, "The Cost Of Stem Cell Therapy in 2021", *BioInformant*, Viitattu 18.4.2021, Saatavissa: <https://bioinformant.com/cost-of-stem-cell-therapy/>

Hombach-Klonisch, S., Klonisch, T., Paulsen, F., Sobotta, J. & Washchke, J. 2011, *Sobotta atlas of human anatomy. General anatomy and musculoskeletal system*, Elsevier, Munich.

Järvelä, T. 2005, "Kipeä polvi", *Duodecim*

Kew, S.J., Gwynne, J.H., Enea, D., Abu-Rub, M., Pandit, A., Zeugolis, D., Brooks, R.A., Rushton, N., Best, S.M. & Cameron, R.E. 2011, "Regeneration and repair of tendon and ligament tissue using collagen fibre biomaterials", *Acta biomaterialia*; *Acta Biomater*, vol. 7, nr. 9, s. 3237-3247. doi: 10.1016/j.actbio.2011.06.002.

Kuo, C.K., Marturano, J.E. & Tuan, R.S. 2010, "Novel strategies in tendon and ligament tissue engineering: Advanced biomaterials and regeneration motifs", *Sports medicine, arthroscopy, rehabilitation, therapy, and technology*; *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol*, vol. 2, nr. 1, s. 20. doi: 10.1186/1758-2555-2-20.

Leong, N.L., Kator, J.L., Clemens, T.L., James, A., Enamoto-Iwamoto, M. & Jiang, J. 2020, "Tendon and Ligament Healing and Current Approaches to Tendon and Ligament Regeneration", *Journal of orthopaedic research*; *J Orthop Res*, vol. 38, nr. 1, s. 7-12. doi: 10.1002/jor.24475.

Lu, H.H., Cooper, J.A., Manuel, S., Freeman, J.W., Attawia, M.A., Ko, F.K. & Laurencin, C.T. 2005, "Anterior cruciate ligament regeneration using braided biodegradable scaffolds: in vitro optimization studies", *Biomaterials*; *Biomaterials*, vol. 26, nr. 23, s. 4805-4816. doi: 10.1016/j.biomaterials.2004.11.050.

Mehiläinen 2021, "Polven eturistisiteen leikkaus", Viitattu 16.2.2021, Saatavissa: <https://www.mehilainen.fi/sairaalat/polven-eturistisiteen-leikkaus>

Miach Orthopaedics 2021, "Medical Professionals", Viitattu 9.4.2021, Saatavissa: <https://www.miachortho.com/medical-professionals/>

MorphoMed 2021, "Our lead product RegACL", Viitattu 9.4.2021, Saatavissa: <https://www.morphomed.at/projects>

Ni, M., Lui, P.P.Y., Rui, Y.F., Lee, Y.W., Lee, Y.W., Tan, Q., Wong, Y.M., Kong, S.K., Lau, P.M., Li, G. & Chan, K.M. 2012, "Tendon-derived stem cells (TDSCs) promote tendon repair in a rat patellar tendon window defect model", *Journal of orthopaedic research*; *J Orthop Res*, vol. 30, nr. 4, s. 613-619. doi: 10.1002/jor.21559.

No, Y.J., Castilho, M., Ramaswamy, Y. & Zreiqat, H. 2020, "Role of biomaterials and controlled architecture on Tendon/Ligament Repair and Regeneration", *Advanced materials (Weinheim)*; *Adv Mater*, vol. 32, nr. 18, s. e1904511-n/a. doi: 10.1002/adma.201904511.

O'Brien, F.,J. 2011, "Biomaterials & scaffolds for tissue engineering", *Materials today (Kidlington, England)*, vol. 14, nr. 3, s. 88-95. doi: 10.1016/S1369-7021(11)70058-X.

Oryan, A., Sharifi, P., Moshiri, A. & Silver, I.A. 2017, "The role of three-dimensional pure bovine gelatin scaffolds in tendon healing, modeling, and remodeling: an in vivo investigation with potential clinical value", *Connective tissue research*; *Connect Tissue Res*, vol. 58, nr. 5, s. 424-437. doi: 10.1080/03008207.2016.1238468.

Paakinaho K. & Kellomäki M. 2011, "Kudosteknologian biomateriaalit", *Fimea*, Viitattu 13.2.2021, Saatavissa: https://sic.fimea.fi/sic3_11/kudosteknologian_biomateriaalit

Pietrzak, W.S. 2008, *Musculoskeletal Tissue Regeneration Biological Materials and Methods*, 1 uppl., Humana Press, Totowa, NJ. doi: 10.1007/978-1-59745-239-7.

Ran, J., Hu, Y., Le, H., Chen, Y., Zheng, Z., Chen, X., Yin, Z., Yan, R., Jin, Z., Tang, C., Huang, J., Gu, Y., Xu, L., Qian, S., Zhang, W., Heng, B.C., Dominique, P., Chen, W., Wu, L., Shen, W. & Ouyang, H. 2017, "Ectopic tissue engineered ligament with silk collagen scaffold for ACL regeneration: A preliminary study", *Acta biomaterialia*; *Acta Biomater*, vol. 53, s. 307-317. doi: 10.1016/j.actbio.2017.02.027.

Reito, A., Paloneva, J., Mattila, V.M. & Launonen, A.P. 2019, "The increasing incidence of surgically treated quadriceps tendon ruptures".

Sanders, T.L., Sanders, T.L., Pareek, A., Pareek, A., Barrett, I.J., Barrett, I.J., Kremers, H.M., Kremers, H.M., Bryan, A.J., Bryan, A.J., Stuart, M.J., Stuart, M.J., Levy, B.A., Levy, B.A., Krych, A.J. & Krych, A.J. 2017, "Incidence and long-term follow-up of isolated posterior cruciate ligament tears", *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*; *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, vol. 25, nr. 10, s. 3017-3023. doi: 10.1007/s00167-016-4052-y.

Schumacher, T.C., Tushtev, K., Wagner, U., Becker, C., große Holthaus, M., Hein, S.B., Haack, J., Heiss, C., Engelhardt, M., El Khassawna, T. & Rezwani, K. 2017, "A novel, hydroxyapatite-based screw-like device for anterior cruciate ligament (ACL) reconstructions", *The knee*; *Knee*, vol. 24, nr. 5, s. 933-939. doi: 10.1016/j.knee.2017.07.005.

Solunetti 2006, "Fibroblasti (Fibroblastus)", Viitattu 18.4.2021, Saatavissa: <https://www.solunetti.fi/fi/patologia/fibroblasti/>

Suomalainen, P., Sillanpää, P. & Järvelä, T. 2014, "Eturistisiderepeämän hoito", Duodecim (Helsinki, Finland : 1961), vol. 130, nr. 5, s. 489-494.

THL 2021, "Toimenpiteiden lukumäärä vuosittain", Viitattu 21.3.2021, Saatavissa: https://sampo.thl.fi/pivot/prod/fi/thil/perus01/fact_thil_perus01?row=operation_type-197439&column=time-6656

Walden, G., Liao, X., Donell, S., Raxworthy, M.J., Riley, G. & Saeed, A. 2017, "A Clinical, Biological and Biomaterials Perspective into Tendon Injuries and Regeneration", Tissue engineering.Part B, Reviews; Tissue Eng Part B Rev, vol. 23, s. 44-58. doi: 10.1089/ten.TEB.2016.0181.

Wikipedia 2020, "Patellar tendon rupture", Viitattu 10.4.2021, Saatavissa: https://en.wikipedia.org/wiki/Patellar_tendon_rupture

Wikipedia 2021, "Hydrogel", Viitattu 18.4.2021, Saatavissa <https://simple.wikipedia.org/wiki/Hydrogel>

Woo, Savio L-Y., Wong, Eric K., Lee, J. Mi, Yagi, Masayoshi, Fu, Freddie H. 2001, "Ligaments of the Knee in Sports Injuries and Rehabilitation", Springer-Verlag Berlin Heidelberg

Yang, G., Rothrauff, B.B. & Tuan, R.S. 2013, "Tendon and ligament regeneration and repair: Clinical relevance and developmental paradigm: Tendon and Ligament Regeneration and Repair", Birth defects research.Part C.Embryo today, vol. 99, nr. 3, s. 203-222. doi: 10.1002/bdrc.21041.