

3D-tulostettavien sarveiskalvojen biomateriaalit ja niiden soveltuvuus kudoskorjaukseen

TURUN YLIOPISTO
Tietotekniikan laitos
TkK-tutkielma
Lääketieteellinen tekniikka ja terveysteknologia
Huhtikuu 2025
Sarianne Huhta

TURUN YLIOPISTO

Tietotekniikan laitos

SARIANNE HUHTA: 3D-tulostettavien sarveiskalvojen biomateriaalit ja niiden soveltuvuus kudoskopjaukseen

TkK-tutkielma, 25 s., 3 liites.

Lääketieteellinen tekniikka ja terveysteknologia

Huhtikuu 2025

3D-biotulostus tarjoaa uuden, lupaavan menetelmän keinotekoisten elinten ja kudosten, kuten sarveiskalvojen, valmistamiseen. Keinotekoisten vaihtoehtojen kehittäminen on keskeinen tutkimuskohde, koska luovutettujen sarveiskalvojen saatavuus on rajallinen. Sarveiskalvo on verisuoneton kudos, jonka ansiosta se on erityisen hyvä kohde 3D-biotulostukselle. Tämä teknologia mahdollistaa biomateriaalien ja solujen tarkan kolmiulotteisen järjestelyn, jossa tulostettu rakenne luodaan kerros kerrokselta.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa keskitytään 3D-tulostettujen sarveiskalvojen valmistamiseen soveltuvien materiaalien arviointiin. Tutkimuksen kohteena ovat biomateriaalit, kuten biohyhteensopivat polymeerit ja hydrogeelit, joita voidaan hyödyntää sarveiskalvon 3D-tulostuksessa. Lopuksi tarkastellaan sarveiskalvon kudoskopjauksen mahdollisuuksia ja sen tuomia etuja.

Tutkielma käsittelee materiaalien ominaisuuksia, jotka ovat olennaisia ihmisen sarveiskalvon korvaamisessa. Näitä ominaisuuksia ovat esimerkiksi läpinäkyvyys ja solukasvua edistävät ominaisuudet. Kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on selvittää 3D-tulostettavien materiaalien yhteensopivuutta sarveiskalvoon ja tunnistaa haasteet, jotka tulee ratkaista ennen materiaalien kliinistä soveltamista.

Kirjallisuuskatsaukseen valikoitui hakujen jälkeen kymmenen julkaisua. Keskeiset tutkimustulokset osoittavat, että hydrogeelit ja kollageeni, täyttävät monet sarveiskalvon biologiset ja optiset vaatimukset. Niiden käyttö sellaisenaan vaatii kuitenkin edelleen kehittämistä, erityisesti mekaanisten ominaisuuksien osalta.

Tehdyn kirjallisuuskatsauksen perusteella voidaan päätellä, että materiaalien yhdistäminen voi olla ratkaisu nykyisiin haasteisiin. Kudoskopjauksen tulevaisuudessa tarjota merkittävän ratkaisun elinluovutuspulaan, sillä sen avulla kehitellyt keinotekoiset kudokset ja elimet voivat korvata puuttuvat luovuttajaelimet. Toimenpidesuosituksena esitetään, että tulevaisuuden tutkimuksissa tulisi keskittyä materiaalin mekaanisten ja biologisten ominaisuuksien parantamiseen sekä kliinisten tutkimusten aloittamiseen niiden soveltuvuuden arvioimiseksi.

Asiasanat: 3D-tulostaminen, sarveiskalvo, biomateriaalit, sarveiskalvokorjaus, kollageeni, hydrogeeli

Sisällys

1	Johdanto	1
2	Sarveiskalvon toiminta	4
2.1	Sarveiskalvon anatomia ja tehtävät	5
2.2	Sarveiskalvon vaurioituminen ja sairaudet	6
3	3D-tulostaminen ja biomateriaalit lääketieteessä	8
3.1	3D-biotulostusprosessit	8
3.2	Sarveiskalvolle sopiva 3D-tulostusprosessi	11
3.3	Yleisimmät biomateriaalit	12
4	Biomateriaalien valintakriteerit sarveiskalvoon	13
4.1	Sarveiskalvoon soveltuvat biomateriaalit	14
4.2	Haasteet materiaalin valinnassa	16
5	3D-tulostetut sarveiskalvot kuduskorjauksessa	19
6	Pohdinta	22
7	Yhteenveto	24
	Lähdeluettelo	26
	Liitteet	

Kuvat

1.1	Tiedonhakuprosessi.	3
2.1	Silmän rakenne.	4
2.2	Sarveiskalvon rakenne.	5
3.1	Yleisimmät 3D-biotulostustekniikat.	9

Taulukot

3.1	3D-biotulostusmenetelmät	12
-----	------------------------------------	----

1 Johdanto

Sarveiskalvo on silmän läpinäkyvä etuosa, joka taittaa valoa ja toimii silmän ensimmäisenä suojakerroksena. Jos tämä suoja vaurioituu esimerkiksi vamman tai infektion seurauksena, ja sitä ei voida hoitaa silmätipoilla tai antibiooteilla, on kudoksen siirto ainoa keino estää sokeutuminen. [1] [2]

Vaikka alkuperäinen sarveiskalvosairaus, kuten sarveiskalvon tulehdus, olisi hoidettu onnistuneesti, silmään voi silti jäädä pysyviä muutoksia. Näitä ovat esimerkiksi sarveiskalvovauriot ja sameus. Tällöin sarveiskalvon siirto on usein tarpeen, jotta näkö voidaan palauttaa selkeäksi. [3] Tämä korostaa tarvetta kehittää entistä tehokkaampia sarveiskalvosiirtoja ja kudostorjauksen sovelluksia, kuten 3D-tulostusta.

Sarveiskalvon sairaudet ovat yksi suurimmista sokeuteen johtavista syistä. Noin 10 miljoonaa ihmistä kärsii molempien silmien sarveiskalvon sokeudesta. Nykyisin tätä sokeutta hoidetaan pääasiassa sarveiskalvon siirroilla, joita saadaan vain elinluovuttajilta. Valitettavasti elinluovuttajilta saatujen sarveiskalvojen määrä on riittämätön tarpeeseen nähden - alle yksi 70:stä potilaasta saa tarvittavan siirteen. Luovuttajien puute onkin johtanut siihen, että tutkijat etsivät vaihtoehtoisia keinoja sarveiskalvon korvaamiseen. Sarveiskalvon siirrossa on edelleen suuria haasteita, kuten alkuperäisen sarveiskalvon muodon ja silmän näkökyvyn palauttaminen. [1], [2]

3D-biotulostus tarjoaa uuden, lupaavan lähestymistavan sarveiskalvon korvaamiseen. Sen avulla voidaan valmistaa yksilöllisiä, potilaskohtaisia sarveiskalvosiirteitä.

Lisäksi tällä tekniikalla voidaan luoda yksi- tai monikerroksisia sarveiskalvoja, joissa rakenne ja valon taittumiskyky voidaan suunnitella tarkasti. [1] 3D-tulostus otettiin nopeasti käyttöön terveydenhuollossa, koska sen avulla voidaan valmistaa yksilöllisiä komponentteja edullisesti ja nopeasti [4].

Tämän tutkielman aiheena on selvittää, mitkä biomateriaalit sopivat parhaiten 3D-tulostetulle sarveiskalvolle ja mitä haasteita materiaalin valintaan liittyy. Lisäksi tutkielma käsittelee sitä, miten 3D-tulostettuja sarveiskalvoja voidaan käyttää kudostorjauksessa. Tutkimuskysymykset muodostuivat seuraavalla tavalla:

Tutkimuskysymys 1: Mitkä biomateriaalit soveltuvat parhaiten 3D-tulostettavien sarveiskalvojen valmistukseen?

Tutkimuskysymys 2: Mitä haasteita liittyy materiaalien valintaan 3D-tulostettavien sarveiskalvojen valmistuksessa?

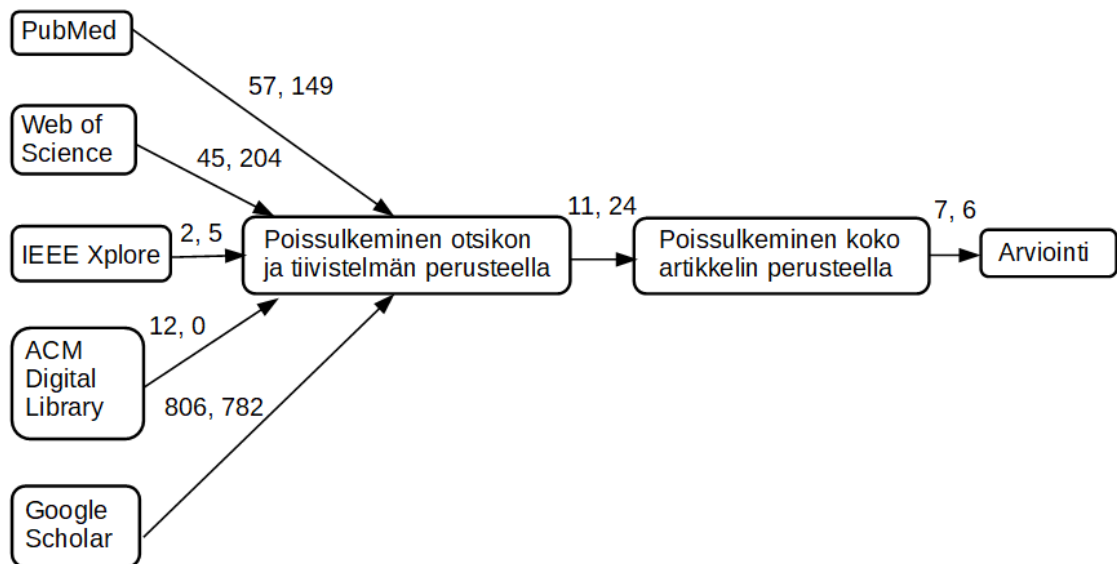
Tutkimuskysymys 3: Miten 3D-tulostettuja sarveiskalvoja voidaan käyttää kudostorjauksessa?

Tutkielma on toteutettu kirjallisuuskatsauksena. Luvussa 2 keskitytään sarveiskalvon toiminnan ja rakenteen kuvaamiseen, ja luvussa 3 tarkastellaan erilaisia 3D-tulostusmenetelmiä sekä yleisimpiä biomateriaaleja. Tutkimuskysymyksiin 1 ja 2 vastataan luvussa 4. Tutkimuskysymykseen 3 vastataan luvussa 5, ja luvussa 6 pohditaan, miten sarveiskalvosiirteet voivat vaikuttaa elinluovutusten tarpeeseen tulevaisuudessa sekä vertaillaan 3D-biotulostuksen etuja perinteisiin kudossiirteisiin.

Tiedonhaku toteutettiin viiteen eri tietokantaan: PubMed, Web of Science, IEEE Xplore, ACM Digital Library ja Google Scholar. Tutkimuskysymyksiin 1 ja 2 haku toteutettiin hakulausekkeella ((3D-print* OR 3D-bioprint*) AND (cornea OR corneal) AND biomaterial*). Tutkimuskysymykseen 3 haku suoritettiin hakulausekkeella ((cornea OR corneal OR eye) AND "tissue engineering" AND (3D-print* OR 3D-bioprint*)). Löydetyt artikkelit käytiin läpi seuraavilla valintakriteereillä: tekstin tyyppi oli tieteellinen artikkeli tai kirja, joka sisältää kuvauksen biomateriaaleista

ja sarveiskalvon 3D-tulostamisesta. Maksulliset artikkelit ja opinnäytetyöt jätettiin valinnan ulkopuolelle. Aineistot on taulukoitu liitteessä A, jossa ne ovat aakkosjärjestyksessä ja järjestysnumeroitu. Liitteessä A on nähtävillä julkaisujen numerointi, tekijät, vuosi, nimi, maa, julkaisun tarkoitus, julkaisutyyppi ja keskeiset tulokset.

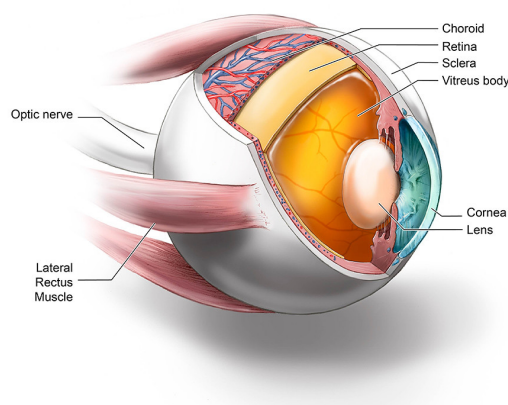
Tutkimusmenetelmä voidaan jakaa kahteen vaiheeseen, kuten kuvassa 1.1 esitetään. Ensimmäisessä vaiheessa artikkeleita poissuljettiin otsikon ja tiivistelmän perusteella. Toisessa vaiheessa luettiin koko artikkeli ja poistettiin epäolennaiset artikkelit. Toisen vaiheen jälkeen jäljelle jäi yhteensä kymmenen artikkelia: neljä artikkelia, jotka vastasivat tutkimuskysymyksiin 1 ja 2 ja kolme artikkelia, jotka vastasivat tutkimuskysymykseen 3 sekä kolme artikkelia, jotka vastasivat kaikkiin tutkimuskysymyksiin. Kuvassa 1.1 on pilkulla erotettuna ensimmäinen ja toinen haku. Ensimmäinen haku kohdistuu tutkimuskysymyksiin 1 ja 2 ja toinen haku tutkimuskysymykseen 3.



Kuva 1.1: Tiedonhakuprosessi.

2 Sarveiskalvon toiminta

Silmän etuosassa sijaitseva sarveiskalvo (engl. cornea) koostuu läpinäkyvästä kudoksesta, joka ei sisällä verisuonia. Sarveiskalvon tärkeimmät tehtävät ovat sisäisten rakenteiden suojaaminen sekä silmään tulevan valon ohjaaminen ja taittaminen verkkokalvolle, jossa valon muodostama kuva muunnetaan hermoimpulsseiksi ja välitetään aivoille näköhavainnon muodostamiseksi. Sarveiskalvo suojaa silmää tulehduksilta ja vastaa suurimmasta osasta silmän taittovoimasta. [5],[6] Sarveiskalvon toiminnan kannalta sen läpinäkyvyys ja rakenteen säännöllisyys ovat erityisen tärkeitä [7]. Kuvassa 2.1 on esitetty silmän rakenne sivulta katsottuna. Sarveiskalvo on muodoltaan kupera mutta ei pallopintainen [5], kuten kuvassa 2.1 näkyy.

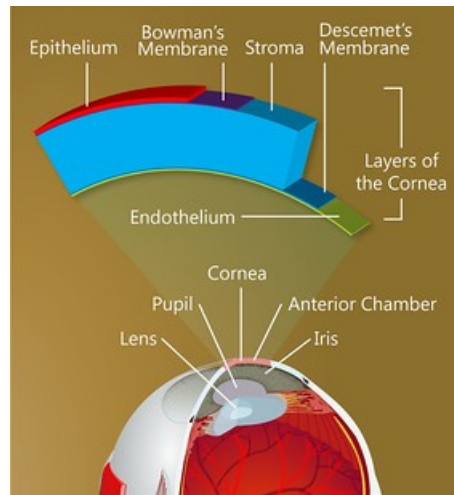


Kuva 2.1: Silmän rakenne (cornea = sarveiskalvo, lens = mykiö, sclera = kovakalvo, retina = verkkokalvo, vitreous body = lasiainen, optic nerve = näköhermo). Ryan Kissinger, National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Kuva lisensoitu CC BY 1.0 International -lisenssillä (<https://www.flickr.com/photos/nihgov/33294085198>).

2.1 Sarveiskalvon anatomia ja tehtävät

Sarveiskalvo muodostuu epiteelisoluista, sarveiskalvon stroomasta ja endoteelisoluista. Epiteelin ja strooman välissä on Bowmanin kerros, ja strooman ja endoteelin välissä on Descemetin kalvo. Sarveiskalvon kerrokset ja kalvot on esitetty kuvassa 2.2. Näistä epiteelikerros on sarveiskalvon uloin kerros. Epiteelikerros muodostuu 5-7 solukerroksesta. Sen pinnassa olevat solut uusiutuvat 7-10 päivän välein, mikä auttaa korjaamaan vaurioita ja ylläpitämään suojakerrosta. Epiteelikerros toimii suojana kemiallisia aineita ja taudinaiheuttajia vastaan. Lisäksi se antaa sarveiskalvolle siileän pinnan, joka parantaa valon taittumista. [5], [7]

Läpinäkyvän strooman tehtävänä on tuottaa suurin osa silmän taittovoimasta. Strooma koostuu keratosyyteistä, sidekudoksen soluista ja soluväliaineesta. Se muodostaa pääosan sarveiskalvon rakenteesta. Strooman vieressä sijaitsee Bowmanin kalvo, joka ei kuitenkaan ole varsinainen kalvo, vaan soluton tiivistymä. Sekä strooma että Bowmanin kerros auttavat sarveiskalvoa säilyttämään muotonsa. [5]



Kuva 2.2: Sarveiskalvon rakenne. Keratomania. Kuva lisensoitu CC BY 2.0 International -lisenssillä (<https://www.flickr.com/photos/keratomania/8715075788>).

Endoteelikerros koostuu vain yhdestä solukerroksesta, jonka solut ovat aineenvaihdunnaltaan aktiivisia. Endoteelin tehtävänä on poistaa vettä sarveiskalvon stroomasta, jotta sarveiskalvon läpinäkyvyys säilyisi. Toisin kuin epiteelisolut, strooma

ja endoteeli eivät kykene uusiutumaan. [5], [7] Endoteelisolut ylläpitävät Descementin kalvoa tuottamalla siihen uusia rakenneosia. Descementin kalvo on joustava ja toimii endoteelisolujen tukipintana. [5]

2.2 Sarveiskalvon vaurioituminen ja sairaudet

Silmään kohdistuvat vammat voivat aiheuttaa pysyviä vaurioita silmän valoa taittaville rakenteille, kuten sarveiskalvolle. Tämä voi pahimmillaan johtaa pysyvään näön heikkenemiseen. Yleisimpiä silmävammoja aiheuttaa vierasesine, joka päätyy silmään. Lisäksi silmää voivat vahingoittaa terävät ja tylpät iskut, syövyttävät kemikaalit sekä fyysiset tekijät, kuten ultraviolettisäteily. Pienet roskat ja pöly on usein helppo poistaa silmästä. Jos lika on kuitenkin päässyt sarveiskalvolle asti, sen poistaminen edellyttää vakavampia toimenpiteitä, kuten sarveiskalvon siirtoa. [8]

Sarveiskalvorappeuma eli sarveiskalvon dystrofia on etenevä sairaus, joka vaikuttaa molempiin silmiin. Sarveiskalvon dystrofiat vaikuttavat kolmella eri tasolla: sarveiskalvon etuosassa, stroomassa ja takaosassa. Sairaus voi esiintyä kaikissa sarveiskalvon kerroksissa: epiteelikerroksessa, Bowmanin kerroksessa, stroomassa, Descementin kalvossa tai endoteelikerroksessa. Sarveiskalvorappeumien oireet vaihtelevat lievästä näönheikkenemisestä sokeuteen. [9] Toinen yleinen sarveiskalvon sairaus on sarveiskalvon kartiorappeuma eli keratokonus, joka aiheuttaa sarveiskalvon ohenemista ja muodonmuutosta. Sarveiskalvon kartiorappeuma voi johtaa näöntarkkuuden heikentymiseen tai epäsäännölliseen hajataittoon. [10]

Sarveiskalvotulehdus eli keratiitti on sairaus, jonka riskitekijöitä ovat piilolinssien käyttö, silmävammat ja silmän pinnan sairaudet. Sen aiheuttajina ovat bakteerit, sienet, loiset ja virukset. Pitkälle edennyt sarveiskalvotulehdus voi johtaa näön heikkenemiseen, sokeuteen tai jopa silmän pysyvään vaurioitumiseen. Sarveiskalvotulehdus on maailmanlaajuisesti viidenneksi yleisin syy sokeutumiselle. [11] Silmän akantamebatulehdus, jonka aiheuttaa akantameba-alkueläin, voi myös aiheuttaa tuleh-

duksen sarveiskalvolla. Akantameba voi aiheuttaa tulehduksen, jos sarveiskalvossa on esimerkiksi pintarikko. Akantamebatulehdus on harvinainen ja esiintyy useimpien piilolinssien käyttäjillä. Oireita ovat näön heikkeneminen ja sidekalvon verestys sekä sarveiskalvon tulehtuminen. [12]

Sairauksien lisäksi sarveiskalvon toimintaan voi vaikuttaa sen rakenteellinen virhe, joka aiheuttaa hajataittoa. Hajataitto vääristää verkkokalvolle muodostuvaa kuvaa, mikä heikentää näöntarkkuutta. Muita sarveiskalvon epämuodostuman aiheuttamia oireita ovat heijastumat näkökentässä ja pääkipu. Sarveiskalvon rakenteellinen virhe on usein perinnöllinen, mutta voi johtua myös onnettomuudesta tai kaihileikkauksesta. [13]

3 3D-tulostaminen ja biomateriaalit lääketieteessä

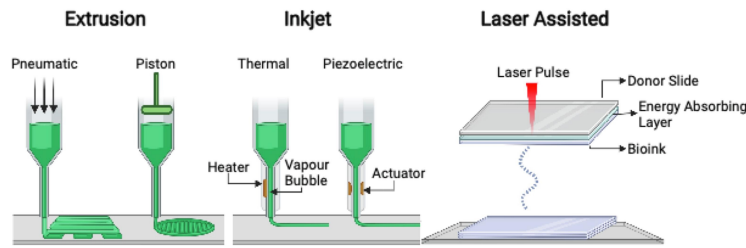
Viime vuosina 3D-tulostus on noussut kustannustehokkaaksi tekniikaksi lääketieteessä, koska sitä voidaan käyttää esimerkiksi elinsiirrossa tai leikkaussuunnittelussa. Lääketieteessä 3D-tulostamisen etuna on yksilöllisemmän hoitotavan mahdollistaminen potilaille, sillä 3D-tulostettuja keinokudoksia ja lääkinnällisiä laitteita voidaan muokata jokaisen potilaan tarpeiden mukaan. Siten 3D-biotulostusta voidaan käyttää esimerkiksi sarveiskalvon tulostamiseen. 3D-biotulostamisessa käytetään biotulostusmustetta, jolla yhdistetään biologiset materiaalit ja solut. [14]

Regeneratiivisessa lääketieteessä käytetään laajalti eri biomateriaaleja, sillä ne tukevat solujen elinsiirtoa säilyttäen solujen elinkelpoisuuden ja aktiivisuuden. Lisäksi biomateriaalit tukevat solujen toimintaa, kuten kudoksen luonnollista paranemista ja integroitumista. Kudosteknologiassa integroituminen tarkoittaa biomateriaalin yhdistymistä ympäröivään kudokseen. Edellä mainittujen ominaisuuksien ansiosta biomateriaalit tarjoavat lupaavan menetelmän kudostulostukseen regeneratiivisessa lääketieteessä. [15]

3.1 3D-biotulostusprosessit

3D-biotulostuksessa yhdistetään eläviä soluja, kasvua edistäviä aineita ja biomateriaaleja toimivien kudosten valmistamiseksi. Näin luodaan toimivia kudoksia, jotka

jäljittelevät kehon luonnollisia rakenteita. [16], [17] 3D-biotulostuksen kolme käytettyintä tekniikkaa ovat mustesuihku (engl. inkjet), suulakepuristus (engl. extrusion) ja laseravusteinen biotulostus (engl. laser assisted bioprinting). Mustesuihkutulostus perustuu biomusteen kerrostamiseen. Suulakepuristuksessa biomuste saadaan virtaamaan kerroksittain ja laseravusteisessa biotulostuksessa tulostuksen ohjaaminen tapahtuu laserin avulla. [16] Näiden menetelmien tulostusprosessit on esitetty kuvassa 3.1. Menetelmien erityispiirteet vaikuttavat menetelmän valintaan ja lopputulokseen. Ennen tulostamista täytyy suunnitella digitaalinen malli, joka voidaan tehdä esimerkiksi tietokonetomografian, magneetti- tai röntgenkuvauksen avulla. [17]



Kuva 3.1: Yleisimmät 3D-biotulostustekniikat. Greymi Tan, Nicole Ioannou, Essyrose Mathew, Aristides D. Tagalakakis, Dimitrios A. Lamprou, Cynthia Yu-Wai-Man. Kuva lisensoitu CC BY 4.0 International -lisenssillä (https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0378517322006482-gr2_lrg.jpg).

Sulatetun kerrostuksen mallinnus (engl. fused deposition modeling, FDM) on 3D-tulostustekniikka, jota käytetään tukirakenteiden valmistamiseen. Menetelmässä materiaali, esimerkiksi kiinteä lanka, sulatetaan kuumalla suuttimella tai syötetään nesteinä suulakepuristimeen. FDM:n etuina ovat orgaanisten liuotinten puuttuminen, käytetyn polymeerin nopea jähmettyminen ja syntyvän rakenteen eheys. Tämä mahdollistaa monisoluisien kudosten ja elinten valmistuksen. Tulostuksessa alustaa lasketaan jokaisen kerroksen valmistuttua, jotta seuraava kerros voidaan muodostaa edellisen päälle. FDM:n kanssa yhteensopivia materiaaleja ovat polykaprolaktoni (PCL), polyaktidit (PLA), polyeetterieetteriketoni (PEEK) ja polyvinyylialkoholi (PVA). [18]

Stereolitografia (engl. stereolithography, SLA) on suosittu biotulostustekniik-

ka, jota voidaan käyttää tarkkojen ja monimutkaisten osien, kuten luu- ja hermo- kudosten valmistamiseen. SLA:n etuna ovat muotoilun mukautuvuus ja menetelmän monipuolisuus. Yksi stereolitografian sovelluksista on valopohjainen biotulostaminen. Tämä menetelmä mahdollistaa pienempien tulosteiden valmistamisen sekä nopean ja erittäin tarkan tulostamisen muihin menetelmiin verrattuna. SLA luo rakennelmia käynnistämällä kemiallisia reaktioita, jotka kovettavat biomustetta vain valaistulla alueella. Kerrosten kovettamiseen voidaan käyttää laseria tai digitaalista valonkäsittelyä (engl. digital light processing, DLP). SLA:n kanssa yhteensopivia materiaaleja ovat poly(D,L)-laktidi (PDLA), polypropyleenifumaraatti (PPF), poly(etyleeniglykoli)diakrylaatti (PEGDA) ja gelatiinimetakrylaatti (GeIMA)-biomusteet. [18]

Suora mustetulostus (engl. direct ink writing, DIW) on 3D-tulostustekniikka, jossa materiaalit puristetaan suuttimen läpi kerros kerrokselta alustalle. Tämä tapahtuu samalla tavalla kuin FDM-tulostustekniikassa. Tulostettavan esineen mekaaniset ominaisuudet tehostuvat, koska UV-kovetuskone kovettaa materiaalit ja lisää niiden kestävyttä. DIW on monipuolinen tulostusmenetelmä, koska sen kanssa yhteensopivia materiaaleja on laaja valikoima, esimerkiksi keramiikka, hydrogeelit, muovi ja jopa elävät solut. DIW-tulostustekniikassa käytettyjen musteiden tulee jähmettyä nopeasti ja säilyttää rakenteellinen muotonsa tulostusprosessin päätyttyä. [18]

Laser-ohjattu suora tulostus (engl. laser-guided direct writing, LGDW) on laseravusteinen biotulostusmenetelmä, jossa solut ohjataan vastaanottavalle alustalle laserin avulla. Kohdistetulla laserilla solut voidaan asettaa tarkasti, jopa mikrometrien tarkkuudella, useille erilaisille materiaalipinnoille. LGDW:n kanssa yhteensopivia materiaaleja ovat hydrogeelimusteet ja GeIMA-biomuste, jotka mahdollistavat solujen tarkan sijoittamisen ja rakenteiden muodostamisen. [18]

Laseravusteinen biotulostusmenetelmä (engl. laser-assisted bioprinting, LaBP) hyödyntää laserindusoitua siirtotekniikkaa (engl. laser-induced-forward-transfer, LIFT),

jossa soluja siirretään alustalle laservalon avulla. Tällä menetelmällä voidaan rakentaa kantasolupohjaisia tukirakenteita, jotka jäljittelevät sarveiskalvon rakennetta ja toimintaa. [3] Menetelmän avulla kantasoluja, joilla on kyky erilaistua toisenlaisiksi solutyypeiksi, voidaan ohjata kehittymään epiteelisoluiksi ja keratosyyteiksi. LaBP-tekniikan etuna on, että se suojaa soluja suuttimeen kohdistuvilta jännityksestä aiheutuvilta vaurioilta, mikä parantaa solujen elinvoimaisuutta. [16]

Mustesuihkutulostus (engl. inkjet) on 3D-tulostustekniikka, joka mahdollistaa pienten pisaroiden purkautumisen suuttimesta säilyttäen solujen elinkyvyn. Pisarat purkautuvat suuttimesta joko jatkuvana virtana tai yksitellen. Kudoskorjaukseen sopii paremmin menetelmä, jossa pisarat purkautuvat yksitellen. Sähkömagneettiset ja lämpöön perustuvat inkjet-menetelmät voivat vahingoittaa soluseinämää, minkä takia niitä ei käytetä kudoskorjauksessa. Näitä tekniikoita voidaan kuitenkin hyödyntää solujen elinvoimaisuuden parantamisessa. [18]

3.2 Sarveiskalvolle sopiva 3D-tulostusprosessi

Sarveiskalvolle yleisimmin käytetty tekniikka on suulakepuristus, koska se on edullinen vaihtoehto ja helposti saatavilla. Sarveiskalvon eri kerrosten tulostamiseen voidaan kuitenkin valita myös muita tulostusmenetelmiä. Epiteelikerroksen tulostuksessa käytetään suulakepuristusta ja laseravusteista biotulostusta. Strooman tulostuksessa voidaan hyödyntää laseravusteista biotulostusta, suulakepuristusta ja mustesuihkupohjaista tekniikkaa. Endoteelikerroksen tulostukseen soveltuu parhaiten suulakepuristus. [16], [17] Taulukossa 3.1 kuvataan eri 3D-tulostusmenetelmät ja niiden käyttötekniikat. Taulukossa 3.1 esitetään myös, mitkä menetelmät sopivat parhaiten sarveiskalvon eri kerroksiin.

Taulukko 3.1: 3D-biotulostusmenetelmät

Tekniikka	Tulostusmenetelmä	Sopivuus sarveiskalvolle
suulakepuristus	FDM, DIW	strooma, epiteeli, endoteeli
mustesuihku	inkjet	strooma
laseravusteinen	LGDW, LaBP, SLA	strooma, epiteeli

3.3 Yleisimmät biomateriaalit

Biomateriaalin lääketieteellinen tarkoitus kudoskorjauksessa on toimia hoidollisena aineena, esimerkiksi kudosten korjaamisessa ja uusimisessa, tai diagnostisena aineena, esimerkiksi kuvantamisessa [3]. Yksi tärkeimmistä biomateriaalien ryhmistä on polymeeriset biomateriaalit, jotka voidaan jakaa luonnollisiin ja synteettisiin biomateriaaleihin. Yleisimmät synteettiset biomateriaalit ovat polyetyleeniglykoli (engl. poly(ethylene glycol), PEG), polykaprolaktoni (engl. polycaprolactone, PCL), polyvinyylialkoholi (engl. poly(vinyl alcohol), PVA) sekä polymaitohapon ja polyglykolihapon kopolymeeri (engl. poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA). [15], [19] Synteettisten polymeerien etuna on niiden joustavuus, joka mahdollistaa solutoimintojen, kuten kasvun ja erilaistumisen, systemaattisen sääntelyn [15].

Yleisimmät luonnolliset biomateriaalit ovat kollageeni, gelatiini, gelatiinimetakrylaatti (GeIMA), alginaatti, kitosaani, hyaluronihappo, agaroozi ja selluloosa. Näistä biomateriaaleista kaikkia muita paitsi selluloosaa voidaan käyttää sarveiskalvon tulostuksessa. Kahdesta tai useammasta biomateriaalista voidaan muodostaa erilaisia yhdistelmiä materiaalin kestävyuden parantamiseksi ja rakenteen vahvistamiseksi. Luonnollisten biomateriaalien etuna on niiden samankaltaiset ominaisuudet ihmisen soluväliaineen kanssa. [17] Lisäksi kehon entsyymit pystyvät hajottamaan luonnollisia biomateriaaleja helposti, mikä tekee niistä yhteensopivia ihmiskehon kanssa [15].

4 Biomateriaalien valintakriteerit sarveiskalvoon

Tässä luvussa tarkastellaan tutkimuskysymyksiä 1 ja 2 aineistoon pohjautuen. Aluksi käsitellään 3D-tulostettujen sarveiskalvojen valmistukseen soveltuvia materiaaleja ja niiden vaatimuksia materiaalivaihtoehtoina, vastaten tutkimuskysymykseen 1. Tämän jälkeen käydään läpi materiaalivaihtoehtojen käytön haasteita ja vastataan tutkimuskysymykseen 2. Näin muodostetaan kokonaiskuva aineistosta nousevista keskeisistä löydöksistä, tarkastellen niitä tutkimuskysymysten näkökulmasta.

Sarveiskalvorakenteiden kehittämisessä ei riitä, että rakenne muistuttaa ulkonäöltään luonnollista sarveiskalvoa. On myös tärkeää, että 3D-tulostettavat biomateriaalit jäljittelevät sarveiskalvon luonnollista biokemiallista ympäristöä, joka sisältää esimerkiksi solujen toimintaa tukevia kasvutekijöitä. Tämä mikroympäristö on keskeinen solujen toiminnan ja rakenteen säilymisen kannalta. Sen jäljittely on tärkeää, jotta keinotekoiset sarveiskalvot voivat toimia luonnollisen sarveiskalvon tavoin. [20], [21]

Sarveiskalvon keskeiset ominaisuudet, kuten läpinäkyvyys, mekaaninen kestävyys ja kaarevuus, ovat tärkeitä tekijöitä, jotka on huomioitava sarveiskalvon tulostamisessa. Läpinäkyvyys on erityisen tärkeää, jotta valo pääsee läpäisemään sarveiskalvon ja kulkeutumaan verkkokalvolle näköhavainnon muodostamiseksi. Esimerkiksi hydrogeeli täyttää tämän vaatimuksen ja on siten sopiva materiaalivalinta

sarveiskalvolle. Hydrogeelin hydrofiiliset polymeerit sitovat vettä, mikä edistää valon läpäisykykyä ja ylläpitää soluille suotuisaa elinympäristöä. Lisäksi hydrogeelin ristikkorakenne, joka muodostuu polymeeriketjujen välisistä sidoksista, varmistaa materiaalin muodon säilymisen veden sitomisen aikana, mikä on olennaista sarveiskalvon mekaaniselle ja optiselle toiminnalle. [3], [20]

Sarveiskalvon mekaaninen kestävyys on toinen tärkeä ominaisuus, sillä sen on suojattava silmää vierasaineilta ja taudeilta. Tulostetun sarveiskalvon on oltava riittävän vahva, jotta se kestää kirurgiset toimenpiteet ja säilyttää silmän sisäisen taspainon. Lisäksi sarveiskalvon tulee yhdistyä ympäröivään kudokseen siten, että se pysyy paikoillaan, eikä heikenny tai irtoa ajan myötä. [3], [20]

Kolmas tärkeä ominaisuus on sarveiskalvon kyky ohjata ja taittaa valoa, mikä perustuu sen kaarevaan rakenteeseen. Tulostetun sarveiskalvon on vastattava tarkasti luonnollisen sarveiskalvon kaarevuutta, jotta se säilyttää tarvittavan taittovoiman ja toimivuuden. [3], [21]

4.1 Sarveiskalvoon soveltuvat biomateriaalit

Sarveiskalvoon valittavan biomateriaalin tavoitteena on jäljitellä sen rakennetta ja luonnollisia ominaisuuksia mahdollisimman tarkasti [3]. Aineiston [19] perusteella käytetyimmät biomateriaalit sarveiskalvon 3D-tulostamisessa ovat luonnolliset ja synteettiset biohajoavat polymeerit. Luonnolliset polymeerit, kuten kollageeni, gelatiini, alginaatti ja hyaluronihappo, soveltuvat erinomaisesti sarveiskalvolle niiden solutoimintaa tukevien ominaisuuksien ansiosta, mikä edistää solujen kasvua ja kiinnittymistä ympäröivään kudokseen. Synteettiset polymeerit, kuten PEG, PCL, PVA ja PLGA, ovat myös käytössä, mutta niiden bioyhteesopivuus on luonnollisia polymeerejä heikompi. [19]

Aineistojen [3], [17], [19], [20] ja [21] pohjalta voidaan sanoa, että kollageeni on käytetyin biomateriaali sarveiskalvon tulostamisessa, sillä se on sarveiskalvon so-

luväliaineen pääkomponentti, mikä tekee siitä luonnollisen materiaalivalinnan tälle kudokselle. Kollageenin merkittävä etu on sen matala immunogeenisyys, eli se ei aiheuta voimakasta reaktiota kehon puolustusjärjestelmässä. Biomateriaalien bioyhteensopivuus kehon kanssa on ratkaiseva ominaisuus, sillä se vähentää tulehdusreaktioiden riskiä ja parantaa tulostetun sarveiskalvon integraatiota kudokseen. [17], [19] Näiden ominaisuuksien ansiosta kollageeni sekä muut bioyhteensopivat materiaalit, kuten gelatiini, alginaatti ja kitosaani, soveltuvat erityisen hyvin sarveiskalvon tarpeisiin [19].

Hydrogeelit ovat tutkimustulosten Zhangin ym. (2023) ja Duffyn ym. (2021) mukaan lupaavia materiaaleja sarveiskalvon 3D-tulostuksessa niiden monipuolisten ominaisuuksien ansiosta. Esimerkiksi poly- ϵ -lysiini (p ϵ K)-hydrogeeli on läpinäkyvä ja helposti käsiteltävä materiaali. Lisäksi (p ϵ K)-hydrogeeli sitoo hyvin vettä, mikä tekee siitä potentiaalisen vaihtoehdon sarveiskalvolle. Toinen merkittävä hydrogeelin vaihtoehto on gellaanikumi, luonnollinen polysakkaridi, jonka ominaisuudet muistuttavat gelatiinia. Sen etuja ovat korkea sulamispiste, erinomainen läpinäkyvyys ja vahva geeliytymiskyky sekä hyvä liukoisuus veteen, mikä tekee siitä mahdollisen korvaajan gelatiinille. Vahva geeliytymiskyky mahdollistaa solujen tehokkaan kiinnittymisen kudokseen ja kosteuden säilymisen. Lisäksi hydrogeelit edistävät sarveiskalvon epiteelisolujen kasvua ja soveltuvat erinomaisesti kudokskorvikkeiksi, sillä ne voivat korvata vaurioituneita kudoksia ja edistää kudosten uusiutumista. Tämä tekee hydrogeeleistä monipuolisen ja tehokkaan biomateriaalin. [20], [22]

Kirjallisuuskatsauksen aineistosta [20] käy ilmi, että GeIMA-hydrogeeli ja sen yhdistelmät, kuten soluväliaine-gelatiini-metakryloyyli (engl. extracellular matrix/-gelatin methacryloyl, CECM-GeIMA), tarjoavat lupaavia ominaisuuksia sarveiskalvosovelluksiin. GeIMA:n ja CECM:n yhdistelmä luo ainutlaatuisen mikroympäristön, joka mahdollistaa sarveiskalvorakenteiden valmistamisen ja niiden mekaanisten ominaisuuksien muokkaamisen. Yhdistelmähydrogeelit parantavat materiaalin muo-

donmuutoksen kestävyyttä ja lisäävät joustavuutta, mikä tekee niistä lupaavan vaihtoehdon sarveiskalvojen valmistukseen. Lisäksi CECM-GeIMA:n valonläpäisykyky on parempi verrattuna useimpiin muihin keinotekoisiiin sarveiskalvoihin, mikä lisää sen soveltuvuutta kudostarkoituksessa. [20]

Tulostetun sarveiskalvon kovuuden varmistamiseksi voidaan aineiston [3] perusteella käyttää polymetyylimetakrylaattia (engl. polymethylmethacrylate, PMMA) ja poly-2-hydroksietyylimetakrylaattia (engl. poly(hydroxyethyl methacrylate), pHEMA). Nämä materiaalit ovat yleisesti käytettyjä biomateriaaleja keratoproteeseissa. Niillä on kuitenkin merkittäviä rajoituksia, sillä nämä materiaalit eivät ole yhteensopivia elävän kudoksen kanssa, mikä tekee niiden käytöstä haasteellista. Esimerkiksi PMMA:n ja pHEMA:n integroituminen silmäkudokseen on vaikeaa, koska ne koostuvat täysin synteettisestä materiaalista. [3]

4.2 Haasteet materiaalin valinnassa

Yksi suurimmista haasteista 3D-tulostetuissa biomateriaaleissa aineistojen perusteella on solujen elinkelpoisuuden ja lisääntymiskyvyn säilyttäminen ilman, että tulostettavuus heikkenee [21], [23]. Täysin synteettisistä materiaaleista valmistettujen biomateriaalien heikkoutena on niiden huono bioyhteensopivuus elävän kudoksen kanssa. Erityisesti uuden kudostarkoituksen muodostuminen on haastavaa, sillä materiaali voi siirtyä helposti pois paikaltaan, ellei niitä kiinnitetä esimerkiksi ompeleilla tai kudostarkoituksilla. Lisäksi näiden kiinnityskeinojen pysyvyys heikkenee ajan myötä, mikä voi aiheuttaa silmäkudoksen ärsytystä tai eroosiota. [3]

Zhangin ym. (2023) tutkimuksen mukaan tulostetun sarveiskalvon käyttöönottoa rajoittavat useat tekniset ja biologiset haasteet. Näihin kuuluvat esimerkiksi läpinäkyvyyden puute, mekaanisten ja bioyhteensopivien ominaisuuksien tasapainottamisen vaikeus sekä kudoksen tukirakenteiden puutteellisuus. Näiden ongelmien ratkaiseminen edellyttää luonnollisen sarveiskalvon mikroympäristön tarkkaa jäljittelyä,

sillä se on olennainen osa toimivien ja pitkäkestoisten biomateriaalien kehittämistä. [20]

Kollageeni ei ole yksinään kovin kestävä tulostusmateriaali. Aineiston [17] perusteella sen hidas geelityminen voi heikentää soveltuvuutta biotulostukseen, sillä prosessi edellyttää nopeaa kiinteytymistä [17]. Tästä syystä kollageenia käytetään usein yhdessä muiden materiaalien, kuten alginaatin ja gelatiinin, kanssa. Kollageenin yhdistäminen muihin materiaaleihin parantaa sen tulostettavuutta, läpinäkyvyyttä ja mekaanisia ominaisuuksia. Toinen haaste kollageenin käytössä mainitaan aineistossa [21], jossa tuodaan esiin matalien kollageenipitoisuuksien ongelma. Matalat kollageenipitoisuudet eivät tarjoa riittävää jäykkyyttä kestävien sarveiskalvorakenteiden valmistamiseen suulakepuristus pohjaisella 3D-tulostusmenetelmällä. [21] Tämän tulostusmenetelmän keskeinen haaste on kollageenin pitoisuuden tarkka säätely, jotta saavutetaan vaadittava mekaaninen lujuus. Tällöin kollageenin ja alginaatin yhdistäminen parantaa tulostettavuutta ja vetolujuutta. [3]

Aineistojen [3] ja [20] mukaan gelatiini ja GeIMA eivät yksinään ole riittävän kestäviä käytettäväksi sarveiskalvorakenteissa, koska niiden geelitymisajat ovat pitkiä ja mekaaniset ominaisuudet eivät täytä sarveiskalvon rakenteelle asetettuja vaatimuksia. Tämä heikentää niiden kykyä tukea sarveiskalvon toimintaa ja integroitumista ympäröivään kudokseen. Parempien mekaanisten ominaisuuksien varmistamiseksi GeIMA:a ja gelatiinia yhdistetään muihin materiaaleihin. Luonnollisten polymeerien, kuten kollageenin ja GeIMA:n käyttöön liittyy muitakin haasteita. Esimerkiksi niiden rajallinen rakenteellinen muokattavuus rajoittaa mekaanisten ominaisuuksien ja vesipitoisuuden säädettävyyttä. Tämä voi puolestaan aiheuttaa immunivasteen sekä soluviljelmissä (in vitro) että elävässä organismissa (in vivo). Kollageenin ja GeIMA:n käyttö on myös riippuvaista isäntäsolukosta tai -elimestä. Ilman sitä soluväliaineet eivät kykene uusiutumaan ennen mekaanisten ominaisuuksien heikkenemistä. Tämä voi johtaa sidekudoksen solujen liialliseen aktivointiin ja

arpeutumiseen, mikä on ongelmallista sarveiskalvon siirrossa. [3], [20]

Kehittyneiden biomateriaalien, kuten kollageenin, gelatiinin ja GeIMA:n, soveltuvuutta 3D-tulostetuissa sarveiskalvoissa on tutkittu, mutta mikään näistä biomateriaaleista ei vielä tarjoa täydellistä tasapainoa mekaanisten ominaisuuksien ja biologisen yhteensopivuuden välillä [3], [20]. Tämä tarkoittaa, että vaikka biomateriaali kykenee kiinnittymään ympäröivään sarveiskalvokudokseen, se ei välttämättä ole riittävän kestävä. Toisaalta biomateriaali voi olla mekaanisesti kestävä, mutta sen kyky kiinnittyä sarveiskalvokudokseen on riittämätön.

5 3D-tulostetut sarveiskalvot kudoskorjauksessa

Tässä luvussa käsitellään tutkimuskysymystä 3D-aineiston pohjalta saatujen vastausten perusteella. Luvussa tarkastellaan kudoskorjauksen mahdollisuuksia, erityisesti 3D-tulostettujen sarveiskalvojen osalta. Tarkastelussa keskitytään siihen, miten 3D-tulostetut sarveiskalvot voivat edistää kudoskorjausta ja mitä etuja ne tarjoavat. Lopuksi muodostetaan kokonaiskuva 3D-tulostamisen mahdollisuuksista kudoskorjauksessa aineiston havaintojen perusteella.

Kudoskorjauksella tarkoitetaan insinööritieteiden ja lääketieteen menetelmien soveltamista vahingoittuneiden kudosten korvaamiseksi ja niiden normaalin toiminnan palauttamiseksi. Kudoskorjauksella voidaan tuottaa uusia kudoksia, jotka muistuttavat toiminnaltaan ja ominaisuuksiltaan luonnollisia kudoksia. [19], [24] Aineiston [25] pohjalta voidaan todeta, että 3D-biotulostusta voidaan hyödyntää monenlaisissa sovelluksissa. Sillä voidaan valmistaa esimerkiksi elimiä ja kudoksia, mikä auttaa ratkaisemaan luovutuskudosten puutetta ja parantamaan kudusrakenteiden laatua. Tavoitteena on tuottaa kudoksia, jotka voidaan istuttaa kehoon korvaamaan tai parantamaan elinten toimintaa. Kudoskorjaus on edistynyt merkittävästi keinotekoisien sarveiskalvosiirteiden tuottamisessa. Näitä siirteitä käytetään sarveiskalvon korjaamiseen, korvaamiseen ja uusimiseen. [25]

Kudoskorjauksessa on otettu käyttöön monia lähestymistapoja, kuten solu-, polymeeri-

ja hydrogeelipohjaiset menetelmät. Lähestymistavan on täytettävä tutkimuksen Ulagin ym. (2021) mukaan kaksi keskeistä vaatimusta: ensinnäkin solujen on liityttävä osaksi kudosta, ja toiseksi niiden on eritettävä kasvutekijöitä, jotka edistävät kehon omaa kudoskorjausta. Näiden vaatimusten täyttämiseksi kudoskorjauksessa käytetään kantasoluja, jotka pystyvät erilaistumaan erilaisiksi soluiksi. [19]

Kudostekniikalla valmistetut sarveiskalvot tarjoavat useita etuja verrattuna perinteisiin, luovutettuihin sarveiskalvoihin. Aineiston [3] analyysin perusteella kudoskorjaus ei vaadi yksilöllistä luovuttajan terveystarkastusta, ja massatuotanto on mahdollista. Tämä voi alentaa kustannuksia ja lyhentää tuotantoprosessin kestoa. Lisäksi sarveiskalvon mekaanisia, optisia ja biologisia ominaisuuksia, kuten kaarevuutta ja paksuutta, voidaan säätää tarkemmin potilaan tarpeiden mukaan, mikä voi tulevaisuudessa parantaa potilaiden elämänlaatua. 3D-tulostusteknologian kehittyminen mahdollistaa näiden säätöjen tarkemman toteutuksen. [3], [21]

Wun ym. (2016) havaintojen pohjalta voidaan sanoa, että 3D-tulostettuja sarveiskalvoja on mahdollista käyttää kudoskorjauksessa solukasvualustoina. Ne tukevat sarveiskalvon korjausta ja uudistumista. Kudoskorjauksessa hyödynnetään erityisiä kehikkoaineita, kuten alginaatti- ja kollageenigeelejä, jotka toimivat tukirakenteina solujen kasvulle ja erilaistumiselle. Nämä kehikkoaineet tulostetaan ja täytetään kantasoluilla, ja niihin voidaan lisätä solujen kasvua ja kehitystä edistäviä kasvutekijöitä. Tämä mahdollistaa synteettisten kudosten luomisen, joita aineiston [26] mukaan voidaan käyttää tutkimuksissa tai jopa elinsiirroissa. [26]

Luovuttajilta saadut sarveiskalvosiirteet voivat aiheuttaa hylkimisreaktion toimenpiteen jälkeen. Lisäksi hermojen uusiutumisen ja solujen lisääntymisen puutteellisuus lisää näiden siirteiden käytön haasteita. Aineistojen [21] ja [27] perusteella 3D-biotulostus tarjoaa lupaavan ratkaisun siirrännäisten hyljintäongelmiin, sillä tulostetuissa sarveiskalvoissa voidaan käyttää potilaan omia kantasoluja. Kantasolujen käyttö edistää kudoksen uudistumista, vähentää hylkimisreaktioita ja mahdollis-

taa toimivampien rakenteiden luomisen. Lisäksi kyky valmistaa yksilöllisiä siirteitä, jotka ovat muodoltaan ja suunnittelultaan ainutlaatuisia, tuo lisää joustavuutta ja räätälöityjä ratkaisuja potilaan tarpeisiin. [21], [27]. Vaikka 3D-biotulostus on vielä kehitysvaiheessa, sen jatkuva edistyminen tuo uusia mahdollisuuksia elinten ja kudosten korvaamiseen sekä korjaamiseen. Tulevaisuudessa 3D-tulostuksen yhdistäminen biomateriaaleihin ja soluteknologioihin voi johtaa entistä toimivampiin ja pitkäkestoisempiin ratkaisuihin kudoskopjauksessa.

6 Pohdinta

Elinten ja kudosten korvaamisen tarve kasvaa nopeasti ympäri maailmaa. Uudet edistysaskeleet kudoskorjauksessa mahdollistavat vaurioituneiden kudosten ja jopa elinten valmistamisen 3D-tulostimilla, mikä tarjoaa mahdollisuuden palauttaa näiden kudosten toiminta. Tutkielma osoittaa, että sarveiskalvosiirteiden 3D-tulostuksen tulevaisuus näyttää lupaavalta erityisesti yksilöllisesti räätälöityjen ratkaisujen ja nopean tuotannon osalta. Luonnollisten ja synteettisten polymeerien sekä erilaisen tulostustekniikoiden yhdistäminen tarjoaa uudenlaisia siirteitä, jotka mukautuvat potilaan tarpeisiin mekaanisten, biologisten ja optisten ominaisuuksien osalta. Nykyiset materiaaliratkaisut vaativat kuitenkin lisätutkimuksia, jotta sarveiskalvosiirteiden kestävyys, biologinen yhteensopivuus ja tulostettavuus säilyvät optimaalisina. 3D-tulostus voi myös alentaa tuotantokustannuksia verrattuna perinteisiin sarveiskalvosiirteisiin.

Biotulostuksen käyttö sarveiskalvojen valmistuksessa voi mullistaa kudoskorjauksen. 3D-tulostustekniikat avaavat uusia mahdollisuuksia yksilöllisesti suunniteltujen sarveiskalvorakenteiden valmistamiseen. Tämä on erityisen tärkeää potilaille, joilla on monimutkaisia anatomisia tarpeita, kuten sarveiskalvon arpia. Lisäksi riippumattomuus luovuttajakudoksista lieventää kudossiirteiden kysyntään liittyviä haasteita. Maailmanlaajuisesti yli 10 miljoonaa ihmistä odottaa sarveiskalvosiirtoa, mikä korostaa uusien ratkaisujen, kuten 3D-tulostuksen merkitystä [1].

Keskeinen pohdinnan aihe on, miten kantasoluihin ja kasvutekijöihin perustu-

vat tekniikat voivat edistää uuden kudoksetekniikan muodostumista ja vähentää tulostettujen sarveiskalvojen hylkimisreaktiota. Keskeistä onnistumisen kannalta on, miten hyvin siirre integroituu ympäröivään kudokseen. Biomateriaalit mahdollistavat joustavien, kestävien ja kehon kanssa yhteensopivien rakenteiden luomisen, jotka toimivat tarkasti luonnollisten kudosten tavoin. Nämä ominaisuudet lisäävät rakenteiden toiminnallisuutta ja vähentävät hylkimisreaktiota. Vaikka kudostekniikalla valmistetut sarveiskalvot voivat teoriassa vähentää hylkimisreaktioita, biomateriaalien pitkäaikaisen kestävyys- ja solujen elinkelpoisuuden varmistaminen on vielä ratkaisematon ongelma.

Pohdittavaksi jää myös 3D-tulostettujen sarveiskalvosiirteiden kliinisen käytön ja lainsäädännön haasteet. Uusien biotulostettujen siirteiden hyväksyminen lääketieteelliseen käyttöön edellyttää laajoja ja pitkäaikaisia kliinisiä tutkimuksia turvallisuuden ja tehokkuuden varmistamiseksi. Lainsäädäntö ja sääntelyjärjestelmät voivat vaihdella huomattavasti eri maissa, mikä saattaa hidastaa uusien teknologioiden käyttöönottoa ja leviämistä. Mielestäni on tärkeää, että lainsäätäjät, tutkijat ja alan ammattilaiset tekevät tiivistä yhteistyötä, jotta uudet innovaatiot voidaan ottaa käyttöön mahdollisimman nopeasti ja turvallisesti.

Vaikka kirjallisuuskatsauksen painopiste oli sarveiskalvosiirteissä, 3D-tulostuksen mahdollisuudet ulottuvat myös muihin silmälääketieteen osa-alueisiin, kuten kirurgisten mallien valmistukseen ja opetusvälineisiin. Erityisesti 3D-tulostetut silmäkuopan mallit parantavat kirurgista suunnittelua ja vähentävät toimenpiteiden ongelmakohtia. Tulevaisuudessa 3D-tulostus voisi mahdollistaa myös muiden elinten, kuten munuaisten tai sydämen, valmistamisen, mikä loisi kokonaan uuden perustan elinsiirroille ja kudostekniikalle. Tämä voisi vähentää elinluovutusten tarvetta ja lyhentää siirtojen odotusaikoja.

7 Yhteenveto

Tutkielmassa tarkasteltiin, mitkä 3D-tulostettavat materiaalit soveltuvat parhaiten sarveiskalvosiirteiden kehittämiseen. Työn tavoitteena oli selvittää, mitkä biomateriaalit tarjoavat säädettäviä mekaanisia ja optisia ominaisuuksia, jotka parantavat sarveiskalvosiirteiden kestävyyttä ja biologista yhteensopivuutta. Lisäksi työssä tutkittiin materiaalivalinnan haasteita ja kudostorjauksen mahdollisuuksia.

Kirjallisuuskatsauksen tulokset tukevat näkemystä siitä, että 3D-biotulostus tarjoaa merkittäviä etuja verrattuna perinteisiin kudossiirteisiin. Aineiston perusteella voidaan todeta vastauksena ensimmäiseen tutkimuskysymykseen, että parhaiten 3D-tulostettavien sarveiskalvojen valmistukseen soveltuvat erityisesti luonnolliset biomateriaalit, kuten kollageeni ja hydrogeelit, kuten GeIMA ja sen yhdistelmät. Luonnolliset biomateriaalit ovat erittäin sopivia materiaalivalintoja sarveiskalvoon, koska niillä on samankaltaiset ominaisuudet ihmisen soluväliaineen kanssa. Hydrogeelit puolestaan tarjoavat säädettävissä olevia mekaanisia ja optisia ominaisuuksia.

Aineiston mukaan toiseen tutkimuskysymykseen vastauksena huomattiin, että luonnolliset materiaalit, kuten kollageeni, tarjoavat erinomaisen bioyhteensopivuuden ja tukevat solutoimintaa. Niiden mekaaninen kestävyys ja tulostettavuus ovat kuitenkin rajallisia. Synteettiset materiaalit, kuten PEG ja PCL, tarjoavat parempia mekaanisia ominaisuuksia, mutta ne eivät luonnostaan tue solujen toimintaa yhtä tehokkaasti kuin luonnolliset materiaalit. Näiden materiaalien yhdistelmillä voidaan kuitenkin luoda ominaisuuksia, jotka vastaavat paremmin kudostorjauksen tarpeita.

Materiaaleihin liittyy edelleen kehityshaasteita, kuten immuunivasteiden hallinta ja geeliytymisen säätely.

Aineiston perusteella kudoskopkorjaus voi tulevaisuudessa täyttää elinluovutusten tarpeen. Vastauksena kolmanteen tutkimuskysymykseen voidaan esittää, että 3D-tulostetut sarveiskalvot osoittavat potentiaalia sarveiskalvon korjaamisessa, korvaamisessa ja uusimisessa. Kudoskopkorjaus mahdollistaa mekaanisten, optisten ja biologisten ominaisuuksien räätälöinnin potilaan tarpeiden mukaan. Esimerkiksi sarveiskalvon kaarevuutta ja paksuutta voidaan muokata yksilöllisten taittovirheiden korjaamiseksi. Tämän perusteella kudoskopkorjaus voi tarjota tehokkaamman ratkaisun sarveiskalvon korjaamiseen verrattuna perinteisiin sarveiskalvosiiirteisiin.

Kirjallisuuskatsauksen tuloksissa on kuitenkin rajoitteita. Esimerkiksi tulosten yleistettävyyttä saattaa olla rajallinen, sillä tutkimuksessa käytetyt materiaalit ja menetelmät eivät ole vielä vakiintuneita kliinisessä käytössä. Lisätutkimuksia tarvitaan materiaalien kestävyuden, optisen suorituskyvyn ja biologisen yhteensopivuuden arvioimiseksi erilaisissa kliinisissä ympäristöissä. Toinen merkittävä haaste on solujen elinkelpoisuuden ja lisääntymiskyvyn säilyttäminen tulosteessa. Näkökyvyn palauttaminen edellyttää, että solut sopeutuvat silmää ympäröivään kudokseen. Lisäksi tulostetun sarveiskalvon rakenteen ja toiminnan on muistutettava luonnollista sarveiskalvoa, jotta se integroituu onnistuneesti elimistöön.

Jatkotutkimuksissa olisi tärkeää keskittyä siihen, miten eri 3D-tulostettavat biomateriaalit vaikuttavat sarveiskalvon toimintaan ja soveltuvat muihin elinsiirroissa käytettäviin kudoksiin. Tällä on aineiston pohjalta suuri vaikutus siihen, miten 3D-biotulostus voisi vähentää elinluovutusten tarvetta tulevaisuudessa. Lisäksi olisi hyödyllistä kehittää uusia menetelmiä, jotka parantavat siirteiden integroitumista elimistöön.

Lähdeluettelo

- [1] B. Zhang, Q. Xue, J. Li et al., ”3D bioprinting for artificial cornea: Challenges and perspectives”, en, *Medical Engineering Physics*, vol. 71, s. 68–78, 2019, ISSN: 1350-4533. DOI: 10.1016/j.medengphy.2019.05.002.
- [2] P. Garg, P. V. Krishna, A. K. Stratis ja U. Gopinathan, ”The value of corneal transplantation in reducing blindness”, en, *Eye*, vol. 19, s. 1106–1114, 2005, ISSN: 1476-5454. DOI: 10.1038/sj.eye.6701968.
- [3] S. Jia, Y. Bu, D.-S. A. Lau et al., ”Advances in 3D bioprinting technology for functional corneal reconstruction and regeneration”, en, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, s. 1–17, 2023. DOI: 10.3389/fbioe.2022.1065460.
- [4] A. C. Sommer ja E. Z. Blumenthal, ”Implementations of 3D printing in ophthalmology”, en, *Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 257, s. 1815–1822, 2019, ISSN: 0721-832X, 1435-702X. DOI: 10.1007/s00417-019-04312-3.
- [5] M. Sridhar, ”Anatomy of cornea and ocular surface”, en, *Indian Journal of Ophthalmology*, vol. 66, s. 190–194, 2018, ISSN: 0301-4738. DOI: 10.4103/ijo.IJO_646_17.
- [6] S. Parker, *Ihmiskeho: suuri ensyklopedia*, fi. Lontoo: Jonathan Metcalf, vol. 2015.
- [7] H. Skottman ja H. Uusitalo, ”Silmän kantasoluhoidot”, fi, *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*, vol. 130, nro 19, s. 1991–9, 2014, ISSN: 2489-9302.

- [8] K. Ikäheimo ja I. Sorri, ”Silmävammat”, fi, *Lääkärikirja Duodecim*, vol. 123, nro 15, s. 1865–9, 2007, ISSN: 2242-3364.
- [9] G. K. Klintworth, ”Corneal dystrophies”, en, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 4, nro 1, s. 1–38, 2009, ISSN: 1750-1172. DOI: 10.1186/1750-1172-4-7.
- [10] J. Santodomingo-Rubido, G. Carracedo, A. Suzaki, C. Villa-Collar, S. J. Vincent ja J. S. Wolffsohn, ”Keratoconus: An updated review”, en, *Contact Lens and Anterior Eye*, vol. 45, nro 3, s. 1–26, 2022, ISSN: 13670484. DOI: 10.1016/j.clae.2021.101559.
- [11] M. Cabrera-Aguas, P. Khoo ja S. L. Watson, ”Infectious keratitis: A review”, en, *Clinical & Experimental Ophthalmology*, vol. 50, nro 5, s. 543–562, 2022, ISSN: 1442-6404, 1442-9071. DOI: 10.1111/ceo.14113.
- [12] M. Seppänen, ”Silmän akantamebatulehdus”, fi, *Lääkärikirja Duodecim*, 2021.
- [13] N. N, *Opas anatomiaan*. München: h.f.ullmann, vol. 2009.
- [14] G. Tan, N. Ioannou, E. Mathew, A. D. Tagalakis, D. A. Lamprou ja C. Yu-Wai-Man, ”3D printing in Ophthalmology: From medical implants to personalised medicine”, en, *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 625, s. 1–8, 2022, ISSN: 03785173. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.122094.
- [15] T. Nii ja Y. Katayama, ”Biomaterial-Assisted Regenerative Medicine”, en, *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, nro 16, s. 1–18, 2021, ISSN: 1422-0067. DOI: 10.3390/ijms22168657.
- [16] S. Ruiz-Alonso, I. Villate-Beitia, I. Gallego et al., ”Current Insights into 3D Bioprinting: An Advanced Approach for Eye Tissue Regeneration”, en, *Pharmaceutics*, vol. 13, nro 3, s. 1–28, 2021, ISSN: 1999-4923. DOI: 10.3390/pharmaceutics13030308.

- [17] L. Balters ja S. Reichl, "3D bioprinting of corneal models: A review of the current state and future outlook", en, *Journal of Tissue Engineering*, vol. 14, 2023, ISSN: 2041-7314. DOI: 10.1177/20417314231197793.
- [18] A. Kantaros, "3D Printing in Regenerative Medicine: Technologies and Resources Utilized", en, *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, s. 1–13, 2022, ISSN: 1422-0067. DOI: 10.3390/ijms232314621.
- [19] S. Ulag, E. Uysal, T. Bedir et al., "Recent developments and characterization techniques in 3D printing of corneal stroma tissue", en, *Polymers for Advanced Technologies*, vol. 32, nro 8, s. 3287–3296, 2021, ISSN: 1042-7147, 1099-1581. DOI: 10.1002/pat.5340.
- [20] M. Zhang, F. Yang, D. Han et al., "3D bioprinting of corneal decellularized extracellular matrix: GelMA composite hydrogel for corneal stroma engineering", en, *International Journal of Bioprinting*, vol. 9, nro 5, s. 474–492, 2023, ISSN: 2424-7723, 2424-8002. DOI: 10.18063/ijb.774.
- [21] A. Isaacson, S. Swioklo ja C. J. Connon, "3D bioprinting of a corneal stroma equivalent", en, *Experimental Eye Research*, vol. 173, s. 188–193, 2018, ISSN: 0014-4835. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2018.05.010>.
- [22] G. L. Duffy, H. Liang, R. L. Williams, D. A. Wellings ja K. Black, "3D reactive inkjet printing of poly-e-lysine/gellan gum hydrogels for potential corneal constructs", en, *Materials Science and Engineering: C*, vol. 131, s. 1–10, 2021, ISSN: 0928-4931. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112476>.
- [23] S. Kutlehria, T. C. Dinh, A. Bagde, N. Patel, A. Gebeyehu ja M. Singh, "High-throughput 3D bioprinting of corneal stromal equivalents", en, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, vol. 108, nro 7, s. 2981–2994, 2020, ISSN: 1552-4973, 1552-4981. DOI: 10.1002/jbm.b.34628.

- [24] M. Dey ja I. T. Ozbolat, "3D bioprinting of cells, tissues and organs", en, *Scientific Reports*, vol. 10, nro 1, 2020, ISSN: 2045-2322. DOI: 10.1038/s41598-020-70086-y.
- [25] Q. Dong, D. Wu, M. Li ja W. Dong, "Polysaccharides, as biological macromolecule-based scaffolding biomaterials in cornea tissue engineering: A review", en, *Tissue & Cell*, vol. 76, s. 1–19, 2022, ISSN: 0040-8166. DOI: 10.1016/j.tice.2022.101782.
- [26] Z. Wu, X. Su, Y. Xu, B. Kong, W. Sun ja S. Mi, "Bioprinting three-dimensional cell-laden tissue constructs with controllable degradation", en, *Scientific Reports*, vol. 6, s. 1–10, 2016, ISSN: 2045-2322. DOI: 10.1038/srep24474.
- [27] P. Puistola, A. Kethiri, A. Nurminen et al., "Cornea-Specific Human Adipose Stem Cell-Derived Extracellular Matrix for Corneal Stroma Tissue Engineering", en, *ACS Applied Materials Interfaces*, vol. 16, nro 13, s. 15 761–15 772, 2024. DOI: 10.1021/acsami.3c17803.

Liite A Tutkielman keskeisten lähteiden tietöanalyysi

Nro	Tekijät ja vuosi	Nimi	Julkaisu	Maa	Julkaisun tarkoitus	Aineistot ja tutkimusmenetelmä	Keskeiset tulokset
1	Abigail Isaacson, Stephen Swinko, Che J. Connon, 2018	3D bioprinting of a corneal stroma equivalent	Experimental Eye Research, vol. 173, s. 188–193	Yhdistyneet kuningaskunnat	Tutkia 3D-biotulostuksen käyttömahdollisuuksia keinotekoisten sarveiskalvojen valmistuksessa.	artikkeli	3D-biotulostus on lupaava ja tehokas menetelmä ihmisen sarveiskalvokorvikkeiden valmistamiseen, mutta kliiniseen soveltuvuuteen pääseminen vaatii tukirakenteiden kehityksen edistämistä. Tutkimus tarjoaa vahvan perustan 3D-biotulostuksen soveltamiselle sarveiskalvokudoksen insinööriydessä.
2	Georgia L. Duffy, He Liang, Rachel L. Williams Don A. Wellings, Kate Black, 2021	3D reactive inkjet printing of poly-ε-lysine/gellan gum hydrogels for potential corneal constructs	Materials Science and Engineering: C, vol. 131, s.1-10	Yhdistyneet kuningaskunnat	Tutkia mustesuihkutulostuksen käyttöä poly-ε-lysiiniin ja gellaaniin perustuvien hydrogeelirakenteiden valmistuksessa sarveiskalvokudoksen insinööriydessä, ja arvioida näiden rakenteiden läpinäkyvyyttä ja yhteensopivuutta ihmiskeholle.	artikkeli	Mustesuihkutulostuksen avulla on mahdollista valmistaa huokosellisia hydrogeelirakenteita, jotka tukevat sarveiskalvon epiteeli- ja endoteelisolujen kasvua, ja näiden rakenteiden läpinäkyvyys on verrattavissa ihmisen sarveiskalvoon. Lisäksi tulostettu hydrogeeli mahdollistaa erikokoisten ja -paksuisten rakenteiden tuottamisen.
3	Leon Balters & Stephan Reichl, 2023	3D bioprinting of corneal models: A review of the current state and future outlook	Journal of Tissue Engineering, vol. 14	Saksa	Tarkastella 3D-biotulostustekniikoita ja biomateriaaleja keinotekoisten sarveiskallomallien luomisessa ja arvioida niiden nykyistä kehitystä sekä käsitellä niihin liittyviä haasteita.	katsausartikkeli	Osoittavat, että sarveiskalvon biotulostus on lupaava, toteutettavissa oleva menetelmä, joka voi ratkaista sarveiskalvon luovuttajien puutteen. Tulokset osoittavat, että sarveiskalvon 3D-tulostamiseen liittyy kuitenkin haasteita: riittävä biomekaaninen kestävyys, valonläpäisy ja solujen elinkelpoisuuden yhdistäminen vaativat lisätutkimuksia.

LIITE A. TUTKIELMAN KESKEISTEN LÄHTEIDEN TIETOANALYYSI-2

4	Mingshan Zhang, Fang Yang, Daobo Han, Shi-yao Zhang, Yipeng Dong, Xinyu Li, Liyun Ling, Zhichao Deng, Xuewei Cao, Jianguo Tian, Qing Ye, Yan Wang, 2023	3D bioprinting of corneal decellularized extracellular matrix: GeIMA composite hydrogel for corneal stroma engineering	International Journal of Bioprinting, vol. 9, nro 5, s. 474-492	Kiina	Kehittää tarkasti räätälöity keinotekoinen sarveiskalvo 3D-biotulostuksen avulla, käyttäen innovatiivista CECM-GeIMA-biotulostusmateriaalia, joka tukee solujen elinkelpoisuutta ja edistää sarveiskalvon yhdistymistä ympäröivään kudokseen.	tutkimusartik keli	CECM-GeIMA-hydrogeeli osoittaa hyviä ominaisuuksia, kuten korkean mekaanisen lujuuden ja bioyhenteensopiavuuden, mikä tekee siitä lupaavan vaihtoehdon 3D-tulostettaviin sarveiskalvoihin.
5	Puistola Paula, Kethiri Abhinav, Nurminen Antti, Turkki Johannes, Hopia Karoliina, Miettinen Susanna, Mörö Anni, Skottman Heli, 2024	Cornea-Specific Human Adipose Stem Cell-Derived Extracellular Matrix for Corneal Stroma Tissue Engineering	ACS Applied Materials Interfaces, vol. 16, nro. 13, s. 15761-15772	Suomi	Esitellä uusi, kustannustehokas ja kestävä menetelmä sarveiskalvon korjaamiseen ja 3D-bioprinttaukseen, hyödyntämällä soliväliainekomponenttia, joka mahdollistaa sarveiskalvorakenteiden kehittämisen ilman luovuttajasarveiskalvoja.	tutkimusartik keli	Osoittavat, että tulostetut rakenteet säilyttävät solujen elinkyvyn ja muistuttavat rakenteeltaan luonnollista sarveiskalvoa. Lisäksi soluväliaineen puhdistus onnistuu ilman haitallisia immuunireaktioita, ja sitä voisi tulevaisuudessa käyttää suoraan kudostarpeisiin.
6	Qiwei Dong, Dingkun Wu, Moqiu Li, Wei Dong	Polysaccharides, as biological macromolecule-based scaffolding biomaterials in cornea tissue engineering: A review	Tissue & Cell, vol. 76, s. 1-19	Kiina	Tarkastella polysakkaridipohjaisten biomateriaalien käyttöä sarveiskalvon kudostarpeissa, ja käsitellä luovuttajatilanteen rajoituksia sekä siirännäisten hylkimistä.	katsausartik keli	Polysakkaridipohjaiset sarveiskalvoimplantit voivat saavuttaa tarvittavat ominaisuudet, kuten läpinäkyvyyden ja mekaanisen lujuuden, mutta niiden kliininen soveltaminen kohtaa haasteita, kuten valmistusprosessin vakauden tarpeen.
7	Shallu Kutlehria, Thanh Cong Dinh, Arvind Bagde, Nilkumar Patel, Aragaw Gebeyehu, Mandip Singh,	High-throughput 3D bioprinting of corneal stromal equivalents	Applied Biomaterials, volume 108, numero 7, sivut 2981-2994,	Yhdysvallat	Kehittää tehokas 3D-biotulostusmenetelmä, jolla voidaan tuottaa sarveiskalvokudoksen malleja, jotka voivat toimia tutkimuskäytössä ja täyttää sarveiskalvokudosten puutteen.	alkuperäistutkimusraportti	3D-tulostusmenetelmä mahdollistaa sarveiskalvokudosten nopean tulostamisen, ja tulostetut sarveiskalvot ovat läpinäkyviä ja kaarevia. Tutkimus avaa uusia mahdollisuuksia 3D-tulostettujen kudosten suunnitteluun ja valmistamiseen.
8	Shuo Jia, Yashan Bu, Dizi Shing Aaron Lau, Zhizhen Lin, Tianhao Sun, Weijia William Lu, Sheng Lu, Changshun Ruan, 2023	Advances in 3D bioprinting technology for functional corneal reconstruction and regeneration	Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, Volume 10 - 2023	Kiina	Arvioida 3D-bioprinttaustekniikoiden ja biomateriaalien potentiaalia kehitettäessä keinotekoisia sarveiskalvoja, jotka voisivat ratkaista lahjoitettujen sarveiskalvojen saatavuuteen ja rajoituksiin liittyvät ongelmat.	katsausartik keli	Vaikka 3D-biotulostuksen tutkimus on edistynyt, kliinisiä tutkimuksia ei ole vielä riittävästi. Nykyiset tutkimukset osoittavat, että 3D-biotulostetut laitteet ovat turvallisia ja kestäviä, ja niiden avulla voidaan tulevaisuudessa luoda yksilöllisiä vaihtoehtoja sarveiskalvoisille. Tämä menetelmä auttaisi ratkaisemaan lahjoitettujen sarveiskalvojen puutteen.

LIITE A. TUTKIELMAN KESKEISTEN LÄHTEIDEN TIETOANALYYSI-3

Songul Ulag, Ebru Uysal, Tuba Bedir, Mustafa Sengor, Nazmi Ekren, Cem Bulent Ustundag, Swati Midha, Deepak M. Kalaskar, Oguzhan 9 Gunduz, 2021	Recent developments and characterization techniques in 3D printing of corneal stroma tissue	Polymers for Advanced Technologies, volume 32, numero 8, sivut 3287–3296	Yhdistyneet kuningaskun nat, Turkki	Korostaa 3D-tulostettujen hydrogeelien kehitystä sekä niiden mahdollisuuksia sarveiskalvokudoksen korjaamisessa ja uudistamisessa.	tutkimusartik keli	Sarveiskalvon strooman siirtojen tutkimus on edistynyt, mutta in vitro- tulokset eivät aina heijasta in vivo-käyttäytymistä. Tulevaisuuden tutkimuksessa tulisi yhdistää eri tekniikoita stromaan korvaamiseksi ja toiminnallisuuden palauttamiseksi.
Zhengjie Wu, Xin Su, Yuanyuan Xu, Bin Kong, Wei Sun & Shengli 10 Mi, 2016	Bioprinting three- dimensional cell-laden tissue constructs with controllable degradation	Scientific Re- ports, vol. 6, nro 1, s. 1- 10	Yhdistyneet kuningaskun nat	Kehittää ja tutkia uutta menetelmää, jossa 3D- tulostettuja solurakenteita voidaan hallita ja parantaa mahdollistamalla solujen kasvu ja erilaistuminen.	artikkeli	Tutkimuksessa kehitettiin menetelmä, jossa kollageenia tulostettiin yhdessä geeli- ja alginaattimateriaalien kanssa. Materiaalien yhdistäminen auttoi ratkaisemaan ongelman, jossa solut eivät pysty hajottamaan ympäröivää geeliä tulostuksen jälkeen.