

Oppiaine: Biolääketieteen koulutusohjelma

Tekijä: Ksenia Malkova

Otsikko: Käsikäyttöisten biotulostinten hyödyntäminen palovammojen hoidossa

Ohjaajat: LKT, dosentti Esko Kankuri ja FT, dosentti, yliopistonlehtori Terhi Heino

Sivumäärä: 28

Päivämäärä: 22.04.2026

Tiivistelmä

Palovammat aiheuttavat jopa 180 000 kuolemaa, eniten matalan tulotason maissa. Palovammojen hoito on erittäin kallista ja niistä seuraavat työkyvyttömyys ja toimintarajoitteet rasittavat taloutta myös välillisesti. Varsinkin laajojen ja syvien palovammojen hoito on haasteellista ja aikaa vievää. Hyvinkin hoidettuun palovammaan liittyy komplikaatoriskejä, kuten infektiot, kosmeettiset haitat, amputaatiot, sokkitilat ja jopa kuolema.

Palovammojen perinteisiin hoitokeinoihin kuuluvat erilaiset haavasidokset, kudoksen korvikkeet, kudosliimat ja ihosiirteet. Vakavissa palovammoissa hoidon kulmakivenä ovat autologiset eli potilaan omista soluista valmistetut osaihosiirteet (eng. split-thickness skin graft, STSG). Niiden ongelmina laajoissa palovammoissa ovat kuitenkin terveiden ihoalueiden riittämättömyys, hidas paraneminen, arpeutumisriski ja siirteen ottokohdan komplikaatiot. Luovuttajilta kerättyihin ihosiirteisiin liittyy hyljintäriski ja siten hoidon epäonnistuminen. Maljalla kasvatettujen ihosiirteiden valmistus on aikaavievää ja kallista, ja ne hajoavat helposti sekä tarttuvat huonosti haavapintaan. Autologiset solusprayt eivät myöskään yksinään pysty luomaan monimuotoista kudosta tuhoutuneen ihon tilalle.

Kudosten biotulostus tarjoaa yhden ratkaisun näille rajoitteille. Uusi kolmiulotteinen kudokseksi voidaan rakentaa tulostinten avulla käyttäen erilaisia biomusteita. Biomusteeksi kutsutaan tulostettavia biopolymeerejä, joihin voidaan lisätä erilaisia aktiivisia aineita, kuten kasvutekijöitä, antimikrobisia aineita, lääkkeitä tai soluja edistämään kudoksen paranemista. Hydrogeelit ovat yleisin biomustetyyppi ja sopivat ominaisuuksiltaan erinomaisesti palovammojen hoitoon. Käsikäyttöisiä biotulostimia on helppo käyttää akuuttihoitossa esimerkiksi palovammakirurgiassa, helppo ohjata ja ne ovat usein yksinkertaisempia ja edullisempia verrattuna robottisiin biotulostimiin. In situ biotulostaminen suoraan vammakohtaan hyödyntää kehoa bioreaktorina ja liittyy biomusteen suoraan vaurioituneeseen kudospintaan.

Olen jakanut tutkielmassani käsikäyttöiset biotulostimet pursotus-, spray-, elektrospinnaus- sekä yhdistelmätulostimiin. Ne koostuvat usein käsiaseen muotoisesta rungosta ja toimivat joko paineilmasysteemillä ja/tai sähköisellä moottorilla. Useamman biomusteen yhdenaikainen tulostus monikanavasuuuttimilla mahdollistaa monimuotoisen rakenteen luomisen kudokseen. Laitteissa voi olla myös erityisiä komponentteja, kuten ultraviolettilvalo biomusteen ristisidontaa varten, projektori tulostuksen tukemiseksi tai soluja suojaava ilmavirta. Asetukset, kuten tulostusetäisyys, -kulma, -tilavuus, ilmavirran paine ja nopeus, suuttimen koko ja biomusteen viskositeetti vaikuttavat tulostuksen onnistumiseen, biomusteen peittävyys sekä käytettävien solujen elinvoimaisuuteen ja jakautumiskykyyn.

Perehdyn tutkielmassani palovammojen paranemiseen, perinteisten hoitokeinojen rajoitteisiin sekä biotulostinten rakenteeseen ja säädettäviin parametreihin. Esittelen kymmenen erilaista biotulostinta, niiden rakenteita ja käyttöä eri biomusteiden annosteluun palovammojen hoidossa.

Asiasanat: palovammojen hoito, biotulostus, biomusteet, kudosteknologia, ihon uudismuodostus

Lyhenneluettelo

3D	kolmiulotteinen
CS	kitosaani
ECM	soluväliaine (eng. extracellular matrix)
FGF	fibroblastikasvutekijä (eng. fibroblast growth factor)
GAG	glykosaminoglykaani
GelMa	gelatiini metakryloyyli
HA	hyaluronihappo (eng. hyaluronic acid)
hMSC	ihmisen mesenkymaalinen kantasolu (eng. human mesenchymal stem cell)
HUVEC	ihmisen napalaskimon endoteelisolu (eng. human umbilical vein endothelial cell)
IL	interleukiini
LAP	litiumfenyyli-2,4,6-trimetyyllibentsoylli fosfinaatti
LED	valodiodi (eng. light emitting diode)
PCL	polykaprolaktoni
PDGF	verihitulekasvutekijä (eng. platelet-derived growth factor)
PEO	polyetyleenioksidi
PEGDA	poly(etyleeniglykoli)diakrylaatti
PRP	verihitulerikas plasma (eng. platelet-rich plasma)
PVA	polyvinyylialkoholi
SA	natriumalginaatti (eng. sodium alginate)
STSG	osaihosiirre (eng. split-thickness skin graft)
TBSAb	palanut pinta-ala kehon kokonaispinta-alasta (eng. total body surface area burned)
TGF	transformoiva kasvutekijä (eng. transforming growth factor)
TNF-α	tuumorinekroositekijä alfa (eng. tumor necrosis factor alpha)
UV	ultravioletti
VEGF	verisuonten endoteelin kasvutekijä (eng. vascular endothelial growth factor)

Sisällysluettelo

1	Johdanto	5
2	Palovammojen paraneminen ja hoito	8
2.1	Palovammojen luokittelu	8
2.2	Patofysiologia ja paraneminen	9
2.3	Perinteiset hoitokeinot ja niiden rajoitteet	12
3	Biomusteet	16
4	Käsi­käyt­­töiset biotulostimet	18
4.1	Rakenne ja komponentit	18
4.2	Säädettävät parametrit ja ominaisuudet	19
5	Esimerkkejä käsi­käyt­­töisistä biotulostimista	21
5.1	Pursotustulostimet	21
5.2	Spraytulostimet	23
5.3	Elektrospinnaustulostimet	25
5.4	Yhdistelmätulostimet	26
6	Haasteet ja tulevaisuuden näkymät	29
7	Yhteenveto ja johtopäätökset	31
	Lähteet	33

1 Johdanto

Palovammat vaikuttavat merkittävästi potilaan hyvinvointiin sekä fyysisesti että psyykkisesti, ja kuormittavat suuresti hoitavaa tahoa ja yhteiskuntaa. Laajat palovammat voivat aiheuttaa pitkäaikaista kipua ja toimintakyvyn heikkenemistä, kuntoutuksen tarvetta, kosmeettisia haittoja ja riskin erilaisiin komplikaatioihin. Hyvästäkin hoidosta riippumatta potilaalle voi kehittyä sokkitila, infektoita tai sepsis, jotka voivat johtaa monielinvarioihin tai jopa kuolemaan. Palanut kudoks voi myös mennä nekroosiin ja vaatia amputaatiota¹⁻³.

Palovammojen yleisimpiä aiheuttajia ovat kuumuus, sähkö, säteily, kemikaalit, kitka ja palettumat, joista kuumuuden, eli kuumien kaasujen ja nesteiden, aiheuttamat palovammat ovat yleisimpiä^{1,3,4}. Maailman terveysjärjestön WHO:n mukaan maailmassa sattuu vuosittain 11 miljoonaa hoitoa vaativaa palovammaa ja 180 000 palovammakuolemaa, jotka ovat yleisimpiä kehittyvässä maissa hoidon puutteellisuuden takia⁵⁻⁷. Potilailla, joille on palovamman seurauksena kehittynyt vaikea ja laaja infektio kuten sepsis, kuolleisuus on jopa 75 %³. Palovammat kuormittivat taloutta vuonna 2019 noin 95 miljardilla eurolla maailmanlaajuisesti⁶. Kallis hoito sekä välilliset kustannukset, kuten työttömyys ja toimintakyvyn menetys, lisäävät palovammojen taloudellista taakkaa. EU:ssa yksittäisen palovamman hoito maksaa keskimäärin noin 30 000 €, kun taas vaikean palovamman hoito voi maksaa jopa yli 400 000 €^{8,9}.

Palovammojen välitön hoito on kriittistä komplikaatioiden ehkäisemiseksi ja kudoksen paranemisen edistämiseksi¹⁰. Kuollut kudoks on poistettava nopeasti, ja verenkiertoa, sekä kudosten toimintaa on tuettava¹. Ihosolujen varasto on pyrittävä palauttamaan tuhon jälkeen nopeasti epitelisaation mahdollistamiseksi ja ihon suojaominaisuuksien ylläpitämiseksi^{4,11}. Palovammojen aiheuttamat kudostuho ja kapillaarivuoto voivat aiheuttaa hemodynaamisen sokin, jossa verenpaine romahtaa⁴. Ihosolujen lisäksi myös muiden solujen jakautumiskyky voi häiriintyä johtaen elinvarioihin³. Lisäksi kontrolloimaton kudoksen uudismuodostus ja haava-alueen supistuminen voivat johtaa

hypertrofiseen arpeutumiseen, mikä huonontaa kudoksen toiminnallisuutta ja aiheuttaa kosmeettista haittaa ¹².

Palovammojen hoidossa päätavoitteita ovat potilaan hengen ja vaurioituneen kudoksen pelastaminen. Hoitomenetelmien kehittymisen myötä nykyään voidaan panostaa myös kudoksen toiminnallisuuden palauttamiseen, esteettiseen lopputulokseen sekä hoitoajan lyhentämiseen ja näin potilaan elämänlaadun parantamiseen ⁴.

Palovammojen perinteisiä hoitomenetelmiä ovat erilaiset ihon rakenteelliset korvikkeet ja ihosiirteet. Näiden rajoitteita ovat kuitenkin infektiio-, arpeutumis- ja hyljintäriskit, kivut, hidas paraneminen sekä pitkittynyt hoitoaika, mikä lisää komplikaatioiden riskiä ^{4,13}.

Biotulostus on kolmiulotteisen (3D) kudoksen rakentamista laitteella. Biomusteiksi kutsutaan erilaisia tulostuksessa käytettäviä biomateriaaleja, joihin lisätään solujen, rakenneproteiinien ja kasvutekijöiden kaltaisia komponentteja ¹⁴. Ensimmäiset biotulostimet kehitettiin 2000-luvun alussa, minkä jälkeen ne ovat olleet nouseva trendi lääketieteellisessä teknologiassa ja tarjonneet ratkaisuja perinteisten hoitokeinojen rajoitteisiin ¹⁵. Nimenomaan käsikäyttöiset biotulostimet ovat helppokäyttöisiä ja helposti siirrettävissä, mikä mahdollistaa niiden käytön muun muassa akuuttihoidossa, sota- ja katastrofialueilla sekä laboratorion ahtaissakin tiloissa, kuten vetokaapeissa ^{16,17}. Pienikokoisia laitteita on helpompi ohjata ja ne ovat usein kustannustehokkaampia verrattuna robottisiin biotulostimiin ^{14,16,17}. *In situ* tulostus suoraan palovamma-kohtaan vähentää siirteisiin liittyvää kontaminaatoriskiä, mahdollistaa kudoksen kypsymisen luonnollisessa ympäristössä ja näin edistää kudoksen korjaantumista ^{16,18}. Biotulostus on myös helposti toistettava menetelmä, mikä lisää sen soveltuvuutta tutkimuskäyttöön. Erilaisten biomusteiden ja tulostusmekanismien avulla on mahdollista rakentaa eri ihokerroksia ja kudoksen hienorakenteita, kuten hikirauhasia, verisuonia ja karvatuppia ¹⁹.

Kandidaatintutkielmani on katsaus käsikäyttöisten biotulostinten hyödyntämisestä palovammojen hoidossa. Aluksi kerron palovammojen patofysiologiasta ja haavan paranemisesta, joihin palovammojen hoito perustuu. Lisäksi kerron palovammojen perinteisten hoitokeinojen rajoitteista, biotulostuksen perusteista ja sen tarjoamista

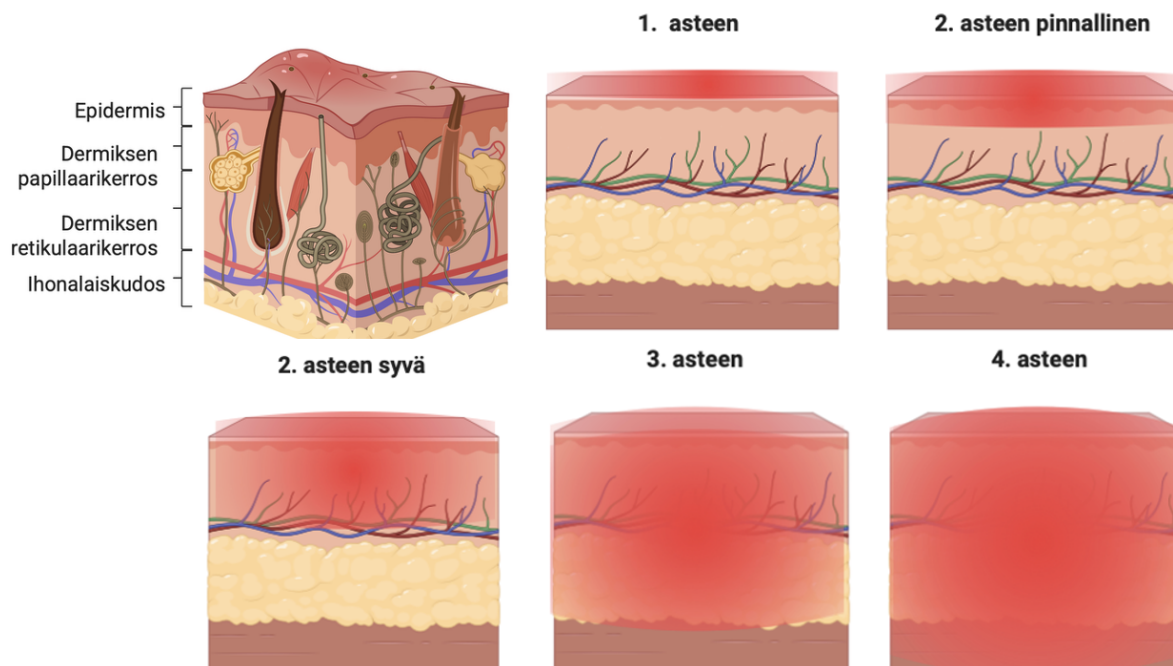
ratkaisuista näille rajoitteille. Lopuksi esittelen kymmenen erilaista kaupallista tai tutkimuskäytössä olevaa käsikäyttöistä biotulostinta.

2 Palovammojen paraneminen ja hoito

2.1 Palovammojen luokittelu

Palovammat luokitellaan niiden laajuuden ja syvyyden mukaan. Laajuutta kuvataan palaneen alueen prosenttiosuudella (%) koko kehon pinta-alasta (eng. total body surface area burned, TBSAb). Pieniksi palovammoiksi luokitellaan ne, joissa TBSAb on alle 10 %^{1,20}. Laajat palovammat, joissa TBSAb on yli 20 %, voivat johtaa sekä hypotermiaan että hiussuonten solujen läpäisevyshäiriöön ja siitä seuraavaan hypovolemiaan²¹. Lapsilla kehon mittasuhteet ovat poikkeavat aikuisiin verrattuna, jolloin TBSAb usein yliarvioidaan ja suoritetaan tarpeettoman laajoja hoitotoimenpiteitä²⁰.

Palovammat luokitellaan syvyyden mukaan 1.–4. asteen palovammoihin (kuva 1). Ensimmäisen asteen palovammoissa tuho on ihon pintakerroksen epidermisen alueella ja oireina esiintyy ihon punoitusta, kipua ja kuivumista. Pinnalliset toisen asteen palovammat ulottuvat dermisen yläosaan eli papillaarikerrokseen. Ne ovat kivuliaita ja märkiviä, mutta eivät vaadi yleensä leikkaustoimenpiteitä. Syvissä toisen asteen palovammoissa dermisen sekä papillaari- että retikulaarikerros ovat tuhoutuneet, ja vaaditaan yleensä leikkaustoimenpiteitä. Ne ovat kuivia, arpeutuvia ja vähemmän kivuliaita hermopäätteiden tuhoutumisen takia. Kolmannen asteen palovammat puolestaan tuhoavat dermisen lisäksi ihonalaiskudosta sekä alueen hermopäätteet. Palovammapinta on niissä vahamaista ja epätasaista ja ne johtavat usein infektioiden, hypertrofiseen arpeutumiseen ja kudoksen nekroosiin. Neljännen asteen palovamma taas voi ulottua lihakseen ja luuhun saakka tuhoten koko kudoksen palautumattomasti. Varsinkin 3. ja 4. asteen palovammat vaativat usein kirurgisia toimenpiteitä sekä tehohoitoa, joista riippumatta kuolleisuus niihin on suuri^{1,3,21,22}.



Kuva 1: Ihon rakenne ja palovammojen luokittelu syvyyden mukaan. 1. asteen palovamma vaurioittaa vain ihon pintakerrosta, epidermistä. Pinnallinen 2. asteen palovamma ylettyy dermiksen papillaarikerrokseen asti, kun taas 2. asteen syvä palovamma tuhoaa myös dermiksen retikulaarikerroksen. 3. asteen palovamma puolestaan yltää usein ihonalaiskudokseen asti ja vaatii kirurgista hoitoa. 4. asteen palovamma tuhoaa kudoksen lihakseen tai jopa luuhun asti peruuttamattomasti. Kuva luotu Biorender-ohjelmalla (biorender.com).

2.2 Patofysiologia ja paraneminen

Palovamma aiheuttaa elimistössä sekä paikallisen että systeemisen vasteen, jonka osana on monimutkainen soluista, kasvutekijöistä ja tulehdusvälittäjäaineista koostuva mikroympäristö^{1,22,23}. Palovammat paranevat osittain samoilla solutason mekanismeilla kuin viiltohaavat, poikkeuksina kuitenkin palovammoille tyypilliset erittäin voimakas tulehdusreaktio, hitaampi paranemisaika, kapillaarivuoto ja vamman syveneminen itsestään ajan myötä^{4,22}. Palovammojen yhteydessä voi syntyä myös systeeminen immuunipuolustuksen häiriötila, kapillaarivuodosta aiheutuva hypovoleeminen sokki ja hypermetabolinen tila, joka johtaa kudosten kataboliaan¹. Palovamman paranemisprosessissa elimistö pyrkii kuitenkin palauttamaan ihon suojaominaisuudet sekä toiminnallisuuden ennalleen^{1,24}. Paraneminen riippuu täysin palovamman asteesta, laajuudesta sekä aiheuttajasta, mahdollisista infektiosta, potilaan terveydellisestä tilasta sekä palovamman kohdasta^{1,25}.

Jackson et al. (1953) esittivät tavan jakaa palovamma-alue kolmeen vyöhykkeeseen: koagulaatioalueeseen, staasiaalueeseen ja hyperemia-alueeseen. Koagulaatio- eli hyytymäalue sijaitsee suoraan palovamman keskellä, jossa tuho on pahinta ja iho nekroottista. Tämän alueen ulkopuolella on iskeeminen staasiaalue, missä verisuonten tuho on kohtalaista. Alueella esiintyy tuhon seurauksena kapillaarivuotoa, jossa plasma valuu soluvälitilaan aiheuttaen turvotusta. Osittain säilyneen verenkierron ansiosta alue on kuitenkin pelastettavissa tehokkaalla hoidolla ja riittävällä kudoksen hapensaannin turvaamisella. Hyperemia- eli verentungosalue on reunimmainen alue palovamman keskuksesta. Kompensatorinen vasodilataatio alueella ehkäisee iskemiaa, houkuttelee valkosoluja ja näin lieventää tuhoa ^{3,22,26}.

Palovamman syntyessä vapautuu tulehdusvälittäjäaineiden lisäksi myös stressihormoneita, kuten katekoliamiineja ja kortisonia. Tämä voi laajojen ja syvien palovammojen kohdalla johtaa pahimmillaan sokkitilaan, jossa kudosten verenkierto ja hapensaanti vähenee ja hapetusstressi kasvaa. Sokki voi johtaa hetkelliseen sydämen vajaatoimintaan sekä verenkierron heikkenemiseen entisestään ja niiden kautta laajoihin monielinvaurioihin tai jopa kuolemaan ¹. Kudoksen kuivuminen kapillaarivuodon seurauksena, tulehdustila ja solujen apoptoosi voivat syventää palovammaa entisestään ⁴. Neljän vuorokauden jälkeen vakavan palovamman synnyttyä potilaalle voi kehittyä systeeminen hypermetabolinen tila. Siinä katekoliamiinit, glukokortikoidit ja glukagoni nostavat verenpainetta sekä ruumiinlämpöä ja aiheuttavat insuliiniresistenssiä ja makromolekyylien kataboliaa. Hypermetabolinen tila voi jatkua jopa vuosia tapaturman jälkeen ja johtaa sokin tavoin elinvaurioiden kautta jopa kuolemaan ¹.

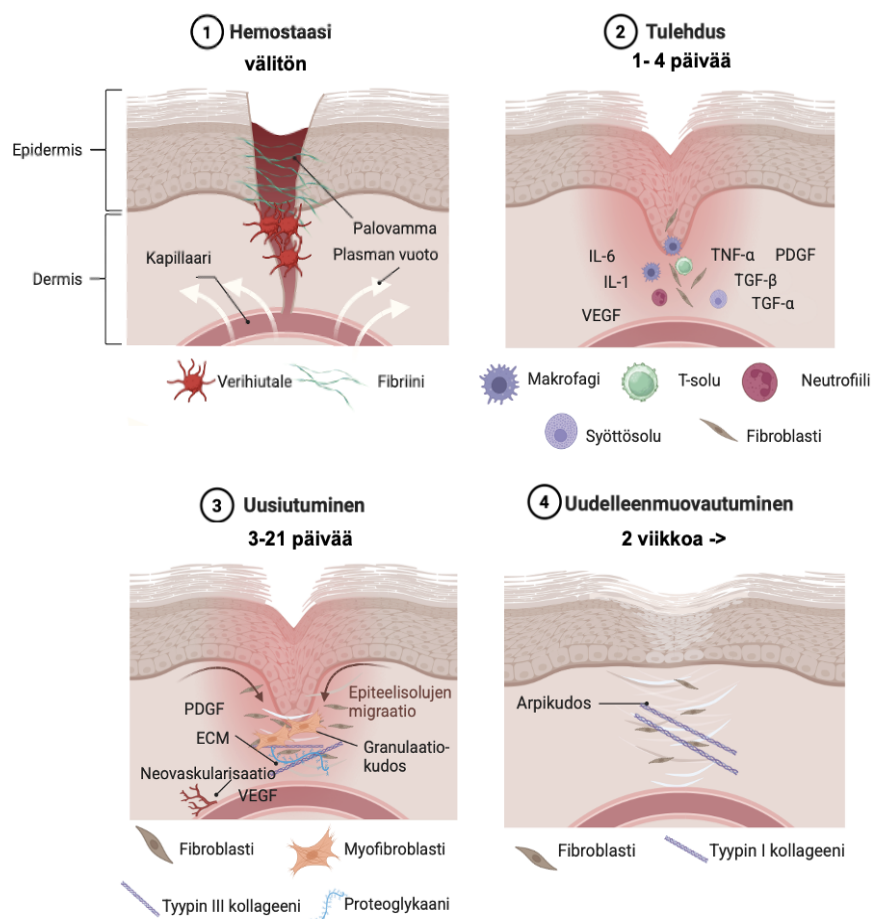
Haavan paraneminen voidaan yleisesti jakaa neljään vaiheeseen: hemostaasiin, tulehdukseen, uusiutumiseen ja uudelleenmuovautumiseen (kuva 2). Hemostaasi on välitön reaktio, jossa verenvuoto pyritään pysäyttämään vasokonstriktion, verihiutaleiden pakkautumisen ja fibriinitulpan avulla ²⁴. Tämän vaiheen rooli on pienempi palovammoissa viilto- tai kroonisiin haavoihin verrattuna johtuen vähäisestä verenvuodosta ja täydestä kudostuhosta ¹. Kuitenkin kuolleen kudoksen poistossa palovamman hoidon aikana syntyy kirurginen haava, jossa hemostaasi tapahtuu normaalisti ²⁷.

Tulehdus- eli inflammaatiovaihe kestää 1–4 päivää, ja siinä bakteerit ja nekroottiset solut käynnistävät tulehduksellisia signaalikaskadeja. Nämä aktivoivat synnyntäisen immuunipuolustuksen, jolloin mast-solut, neutrofiilit, T-solut ja makrofagit alkavat tuottamaan tulehdusvälittäjäaineita²⁴. Tulehdusreaktiossa ovat osana sytokiinit, kuten interleukiinit 1 ja 6 (IL-1, IL-6) sekä tuumorinekroositekijä alfa (eng. tumor necrosis factor alpha, TNF- α) ja kasvutekijät, kuten transformoivat kasvutekijät alfa ja beta (eng. transforming growth factor, TGF), verisuonten endoteelin kasvutekijä (eng. vascular endothelial growth factor, VEGF) ja verihitalekasvutekijä (eng. platelet-derived growth factor, PDGF). Lisäksi tärkeässä roolissa ovat solunsisäiset välittäjäaineet, kuten histamiini, bradykiniini ja serotoniini^{22,24}. Nämä kaikki yhdessä lisäävät verisuonten läpäisevyyttä mahdollistaen proteiinien, kudoksenesteen sekä patogeenejä ja kudostettä fagosytoivien solujen siirtymisen palovamma-alueelle²². Tulehdus voi vaikeissa palovammoissa kroonistua hyvinkin pitkäkestoiseksi²² ja johtaa systeemiseen tulehdukselliseen syndroomaan, missä hallitsematon sytokiinimyrsky voi aiheuttaa kuumetta, hypotermiaa, takykardiaa, monielinvaurioita sekä inaktivoida valkosoluja lisäten infektioherkkyyttä entisestään¹.

Haavan paranemisen toinen vaihe on 3–21 päivää kestävä uusiutumisasihe, jonka tarkoituksena on rakentaa soluvälaine (eng. extracellular matrix, ECM), verisuonet ja epiteeli uudelleen. Uusi ECM rakentuu kollageenistä ja proteoglykaaneista PDGF:n ohjaamana^{3,22,24}. Eitelisaatiossa keratinosyytit aktivoituvat makrofagien erittämien kasvutekijöiden vaikutuksesta, irtoavat haavan reunoilta ja leviävät vamma-alueelle. Palovammoissa kudokse on kuitenkin usein täysin tuhoutunut, eikä keratinosyyttejä ole säilynyt eitelisaation mahdollistamiseksi. Verisuonten uudismuodostuksessa on keskiössä makrofagien erittämä VEGF, joka stimuloi endoteelisolujen kulkeutumista iskeemiselle alueelle ja jakautumista⁴. Uusiutumisessa fibroblastit muuttuvat myofibroblasteiksi, supistavat haava-aluetta ja tuottavat uutta ECM:ää, jota kutsutaan granulaatiokudokseksi^{22,24}.

Uudelleenmuovautumisvaihe on haavan paranemisen viimeinen vaihe ja kestää kahdesta viikosta jopa vuosiin. Alueelta poistuvat tällöin ylimääräiset fibroblastit, endoteelisolut ja makrofagit, ja tulehdusvälittäjäaineiden pitoisuudet laskevat²⁴. Vaiheen keskeisin tehtävä on muokata ECM:ää pilkkomalla tyypin III kollageenia ja

korvaamalla se tyypin I kollageenilla. Tämä tapahtuu kollageenaasien sekä fibroblasteista ja endoteelisoluista vapautuneiden metalloproteaasien avulla ^{3,22}. Uudelleenmuovautumista tapahtuu ristisitomisella eli kovalenttisten sidosten muodostuksella kollageenisäikeiden välille ^{24,28}.



Kuva 2: Haavan paranemisen vaiheet. Mekanismi on pääosin sama kuin palovammoissa ja voidaan jakaa neljään vaiheeseen: hemostaasiin, tulehdukseen, uusiutumiseen ja uudelleenmuovautumiseen. Hemostaasissa (1) verenvuoto pysähtyy verihiutaleiden ja fibriniin tulpan avulla. Kapillaarien läpäisevyys kasvaa ja plasma vuotaa soluvälitilaan aiheuttaen turvotusta ja hypovolemiaa. Tulehdusvaiheessa (2) nekroottinen kudos ja patogeenit poistetaan alueelta. Tähän osallistuvat makrofagit, T-solut, neutrofiilit, syöttösolut ja fibroblastit sekä näiden erittämät interleukiinit 1 sekä 6 (IL-1, IL-6), tuumorinekroositekijä alfa (TNF- α), transformoivat kasvutekijät alfa ja beta (TGF- α , TGF- β), verisuonten endoteelin kasvutekijä (VEGF) ja verihiutalekasvutekijä (PDGF). Uusiutumisvaiheessa (3) uusi soluväliaine (ECM) rakentuu PDGF:n ja uudet verisuonet VEGF:n ohjaamana. Samalla keratinosyytit vaeltavat vamma-alueelle re-epitelisaatiota varten. Fibroblasteista muodostuvat myofibroblastit muodostavat granulaatiokudosta alueelle. Lopuksi uudelleenmuovautumisessa (4) tyypin III kollageeni korvataan tyypin I kollageenilla ja alueelle syntyy arpikudosta. Kuva luotu Biorender-ohjelmalla (biorender.com).

2.3 Perinteiset hoitokeinot ja niiden rajoitteet

Palovammoissa mahdollisimman aikainen hoito on kriittistä, koska sillä voidaan ehkäistä infektioita, yleiskunnon heikkenemistä, kudoksen hypertrofista arpeutumista

sekä vaikeita, palautumattomia ja hengenvaarallisia kudosisvaurioita^{3,10,22,29}. Hoidon ensimmäinen ja tärkein vaihe on poistaa nekroottinen kudos, jotta tilalle voi kasvaa uutta tervettä kudosta. Staasialueella poisto on tehtävä viikon sisällä palovamman synnystä, kun taas koagulaatioalueella poistoon on vain kaksi vuorokautta aikaa, jotta kudoksen uusiutuminen olisi mahdollista²².

Palovammojen hoidossa käytetään erilaisia peitteitä, jotka estävät vamman pahenemista, kuivumista ja mikrobikasvuston syntyä²². Paikalliset antibiootit ovat hyödyllisiä mikrobikasvuston estämiseksi, mutta niiden käyttöön liittyy aina resistenssin kehittymisen riski³⁰. Soluttomia ihon korvikkeita, kuten Integra- (Integra LifeSciences Corporation) ja AlloDerm- (LifeCell Corporation) dermaalistasubstituutteja tai biohajoavaa matriisia voidaan käyttää jäljittämään ihoa ja suojaamaan aluetta väliaikaisesti, kunnes re-epitelisaatio on tapahtunut^{22,31}. Tällä hetkellä ei kuitenkaan ole saatavilla täysin ihonkaltaista korviketta, joka säilyttäisi tuntoaistin, lämmönsäätelykyvyn, hien ja talinerityksen sekä suojan ultravioletti (UV) säteilyltä². Kudosisliimoja, kuten TISSEEL:iä (Baxter) sekä ARTISS:ia (Baxter) käytetään leikkauksissa verenvuodon tyrehtyttämiseen ja ihosiirteiden kiinnitykseen. Nämä hemostaatit koostuvat fibriini- ja trombiiniliuoksesta ja perustuvat luontaisen hyytymisprosessin jäljittelyyn³²⁻³⁴.

Nykyisin palovammojen hoidon kulmakivenä ovat autologiset eli potilaan omista soluista valmistetut osaihosiirteet (eng. split-thickness skin graft, STSG), joissa epidermis ja osa dermiksestä kerätään terveeltä ihoalueelta, rei'itetään verkoksi, venytetään jopa yhdeksänkertaiseksi ja siirretään palovamma-alueelle^{13,27}. STSG:t eivät kuitenkaan ole täydellinen ratkaisu: ne ovat laajasti venytettyjä ja epitelisaatio on siirron jälkeen hidasta, mikä lisää arpeutumisen riskiä¹³. Yksi suurimmista niihin liittyvistä ongelmista laajojen palovammojen kohdalla on palamattomien ihoalueiden riittämättömyys ihopalan keruuseen³⁵. Tällöin tervettä ihoa joudutaan keräämään samasta kohdasta monta kertaa ja odottamaan ihon uusiutumista alueella, mikä hidastaa hoitoa huomattavasti¹⁰. Lisäksi ihopalan keruualueelle syntyy uusi haava, jossa voi esiintyä kipuja ja komplikaatiota³⁵.

Jos potilaalla ei ole palovamman jäljiltä tarpeeksi tervettä ihoa STSG:ita varten, turvaututaan allogeenisiin eli toiselta yksilöltä luovutettuihin siirteisiin tai säilöttyihin

soluttomiin pankki-ihoihin. Näitä käytetään väliaikaisesti palovamman tai STSG:llä peitetyn alueen suojaamiseen kuivumiselta, tulehduksilta ja mekaaniselta rasitukselta³⁶. Vaikka allogeenisten siirteiden saatavuus ei välttämättä ole rajoite, ne voivat aiheuttaa hyljintäreaktion ja niitä koskeva lainsäädäntö on hyvin tiukka¹³. Ihosiirteitä voidaan kasvattaa myös maljalla potilaan omista soluista. Tämän rajoitteena on kallis, monimutkainen ja pitkä prosessi, mikä hidastaa hoidon aloittamista, sekä usein valmisteiden huono tarttuminen palovammakohtaan^{13,17}. Varsinkin vaikean muotoisille alueille, kuten kasvoille ja käsiin, sekä nivelten kaltaisille alueille, joihin kohdistuu mekaanista rasitusta, on vaikea kasvattaa oikean muotoinen, toiminnallinen ja kestävä ihosiirre¹¹.

Yksi moderni ratkaisu palovammojen hoitoon ovat autologiset solusprayt. RECELL (AVITA Medical) on kudospesointijärjestelmä, jonka avulla potilaan ihobiopsiasta eristetään ihosolut, valmistetaan solususpensio ja sprayataan sitä palovammoihin, kroonisiin haavoihin tai ihosiirtoalueille^{35,37}. RECELL:n hyödyistä leikkauksen jälkeisen kivun vähentämisessä ja biopsia-alueen minimoimisessa on paljon tutkimusnäyttöä. Haavan paranemisessa, esteettisessä laadussa tai vaskularisaatiossa ei olla kuitenkaan pystytty osoittamaan tilastollisesti merkittävää eroa. Lisäksi solujen elinkyvyn on huomattu kärsivän prosessin aikana^{11,35}. Pelkästään RECELL:n avulla ei myöskään pystytä parantamaan hyvin laajoja sekä syviä palovammoja³⁸, sillä pelkkä solususpensio ei kykene luomaan uutta kudosta puuttuneen tilalle. Toinen esimerkki soluspraysta on SkinGun (RenovaCare), jonka kanssa käytetään autologista CellMist-solususpensiota³⁹. Spraylla on pystytty parantamaan tehokkaasti eri laajuuden ja etiologian palovammoja potilailla⁴⁰. Laitteella on sprayattu tutkimuksissa toistaiseksi vain solususpensioita, mutta se voisi mahdollisesti soveltua myös biomusteiden tulostamiseen.

3D-biotulostaminen tarjoaa ratkaisuja niin yllä mainittuihin rajoitteisiin palovammojen hoidossa kuin laajemminkin ihon uudismuodostukseen. *In situ* biotulostuksella suoraan kudokseen vältytään pitkältä prosessointiajalta, monimutkaiselta siirroilta ja siihen liittyvältä kontaminaatoriskiltä, kuin jos kudosta tulostettaisiin erikseen kasvatusmaljalle. Maljalle erikseen tulostettu materiaali ei myöskään aina tartu yhtä

tehokkaasti vammakohtaan. Lisäksi *in situ* tulostus hyödyntää elimistöä itseään bioreaktorina, jossa tulostettu biomateriaali ja solut kypsyvät tehokkaasti¹⁸.

3 Biomusteet

Biomusteiksi kutsutaan biotulostuksessa käytettäviä synteettisiä ja luonnollisia biopolymeerejä, joihin voidaan lisätä erilaisia soluja ja aktiivisia aineita. Nämä komponentit yhdessä tukevat vaurioitunutta kudosta ja houkuttelevat kudoksen uusiutumiseen tarvittavia kasvutekijöitä ja kemokiinejä ja näin voivat auttaa palovamman paranemisessa merkittävästi ^{24,41}. Biomuste valitaan palovammojen hoidossa vamman laajuuden, syvyyden, paranemisvaiheen sekä muiden hoitomuotojen yhteensopivuuden perusteella ^{16,42}.

Biomusteiden tulostettavuuteen vaikuttavat niiden reologiset eli muodonmuutosominaisuudet, kuten viskositeetti, leikkausohenevuus ja myötöraja. Matalan viskositeetin musteita on helpompi tulostaa, mutta ne voivat levitä kudoksessa, kun taas hyvin korkean viskositeetin biomusteet voivat tukkia suuttimen ja vaurioittaa käytettäviä soluja ^{12,42,43}. Leikkausohenevuus kuvaa materiaalin viskositeetin pienenemistä jännitteen kasvaessa, kun taas myötöraja kuvaa jännityksen kynnyksarvoa, jonka ylittyessä biomuste alkaa virrata ^{44,45}. Biomusteiden on oltava bioyhteensopivia, venytystä, mekaanista stressiä ja elimistössä hajoamista kestäviä sekä kudoksen kanssa samankaltaisia biologisilta ominaisuuksiltaan. Eri biomusteita voidaan yhdistellä tai tulostaa samanaikaisesti täydellisen ominaisuusyhdistelmän saavuttamiseksi ^{14,16,41,46}. Lisäksi biomustetta voidaan optimoida edelleen esimerkiksi säätämällä sen lämpötilaa ja näin muuttamalla viskositeettia ⁴⁷.

Biomusteet usein ristisidotaan, eli niihin muodostetaan kovalenttisia tai ei-kovalenttisia sidoksia polymeerirunkojen välille, mikä parantaa biomusteen kemiallisia ominaisuuksia ja mekaanista vahvuutta ^{24,48,49}. Ristisidonta voidaan suorittaa esimerkiksi valoristisidontana UV-lampulla, entsyymaattisesti transglutaminaasilla tai kemiallisesti genipiinillä, polyetyleni-imiinillä, kationeilla tai vetyperoksidilla ^{43,50}.

Hydrogeelit ovat hydrofiilisiä 3D-polymeerirakenteita ja yksiä käytetyimmistä biomusteista niiden hyötyjen ja bioyhteensopivuuden takia ⁴⁹. Hydrogeelit ovat huokoisia ja näin sallivat kaasujenvaihdon, imevät tulehduseritteitä ja sitovat kosteutta estäen kudoksen kuivumista, mikä on erityisen tärkeää juuri palovammojen hoidossa. Lisäksi ne muotoutuvat hyvin erimuotoisiin haavoihin ja estävät verenvuotoa ^{17,51}.

Luonnollisia hydrogeelejä voidaan valmistaa esimerkiksi alginaatista, gelatiinista, selluloosasta, dekstraanista, gellaanikumista, hyaluronihaposta (eng. hyaluronic acid, HA), kollageenista, silkkifibriinistä sekä kitosaanista (CS). Synteettisiä hydrogeelejä valmistetaan puolestaan esimerkiksi polyvinyylialkoholista (PVA), polyetyleeniglykolista (PEG), polykaprolaktonista (PCL) sekä polyakryyliamidista (PAM) ^{41,46,52,53}. Korkean viskositeetin proteiineja, kuten kollageenia ja fibriiniä, yhdistellään usein muihin polymeereihin tulostettavuuden parantamiseksi ⁴¹.

Biomusteisiin voidaan myös lisätä erilaisia aktiivisia komponentteja, kuten soluja, kasvutekijöitä, antimikrobisia aineita ja lääkkeitä edistämään palovamman paranemista ¹⁶⁻¹⁸. Eniten käytetyt solut palovammojen hoidossa ovat epidermoksen keratinosyytit, jotka mahdollistavat re-epitelisaation ⁵³. Fibroblasteja eli sidekudossoluja voidaan käyttää varsinkin syvempien palovammojen hoidossa lisäämään dermoksen uusiutumista. Ne myös muokkaavat haavaympäristöä edulliseksi ihon uudismuodostukselle, stimuloivat muiden solujen vaeltamista paikalle erittämällä kasvutekijöitä ja osallistuvat granulaatiokudoksen muodostukseen ⁵³⁻⁵⁵. Myös rasvakudoksesta ja luuytimeistä eristettyjä mesenkymaalisia kantasoluja (MSC) sekä lapsiveden kantasoluja on käytetty palovammojen hoidossa onnistuneesti nopeuttaen paranemista, epitelisaatiota ja verisuonten uudismuodostusta ^{53,56,57}. Melanosyyttejä voidaan lisätä mahdollistamaan repigmentaatio ⁵³. Biomusteen valinnassa on otettava huomioon myös käytettävät solut. Esimerkiksi pehmeät ja huokoiset biomusteet luovat edullisimman ympäristön solujen kasvulle ja leviämiselle ^{12,47}.

Biomusteen solut vapauttavat itsessään erilaisia kasvutekijöitä ²⁴, mutta näitä voidaan lisätä myös erikseen kudoksen paranemisen edistämiseksi. Muun muassa endoteelikasvutekijää (eng. endothelial growth factor, EGF), fibroblastikasvutekijää (eng. fibroblast growth factor, FGF), PDGF:ää ja VEGF:ää on käytetty biomusteiden kanssa haavojen hoitoon ^{12,51}. Myös verihiutalerikasta plasmaa (eng. platelet-rich plasma, PRP), joka sisältää paljon endogeenisiä kasvutekijöitä, on käytetty biomusteissa ^{16,58}. Hydrogeelit edistävät kasvutekijöiden tasaista vapautumista ja suojaavat niitä hajoamiselta ⁵³. Lisäksi antibiootteja, antimikrobisia peptidejä, hopeaa ja asetaattia voidaan lisätä biomusteen sekaan mikrobikasvuston ehkäisemiseksi ^{22,59}.

4 Käsikäyttöiset biotulostimet

4.1 Rakenne ja komponentit

Katsauksessani luokittelen biotulostimet pursotus-, spray-, elektrospinnaus- sekä yhdistelmätulostimiin. Pursotus on tulostustekniikoista yleisin, ja spraylaitteita käytetään jo palovammojen hoidossa solujen annosteluun^{35,60}. Elektrospinnaus puolestaan on tekniikka, jossa korkeavolttinen sähkökenttä luo varauksen biomustepisaroihin venyttäen ne pitkiksi ohuiksi nanokuiduiksi jäljittelemään kudoksen ECM:ää⁶¹. Yhdistelmätulostimet pystyvät tulostamaan kaikilla kolmella yllä mainitulla mekanismilla. Käsikäyttöiset biotulostimet ovat yleensä pistoolin muotoisia, mikä helpottaa niiden käsittelyä ja käyttöergonomiaa toimenpiteiden aikana. Tulostus voidaan tehdä vapaalla kädellä, tai liikettä voidaan ohjata ihon päällä pyörien tai aisojen avulla^{12,16}. Käsikäyttöisille laitteille tärkeitä ominaisuuksia ovat keveys, pieni koko ja mahdollisuus laitteen käyttöön yhdellä kädellä⁴¹. Jotkut laitteiden osat, kuten runko ja elektroniikkaa suojaavat kuoret, voidaan valmistaa 3D-tulostuksella, jolloin näistä komponenteista saadaan mahdollisimman kevyet^{18,41}. Erityisesti elektrospinnauslaitteiden rungot on valmistettava sähköä eristävistä materiaaleista⁶². Myös steriilit kertakäyttökuoret tai osien steriloinnin mahdollisuus ovat tärkeitä ominaisuuksia leikkaussalikäytön näkökulmasta¹³.

Annostelu tapahtuu yleensä mekaanisesti askelmoottorilla pursotustulostimissa, paineilmalla spraylaitteissa ja sähkökentän avulla elektrospinnauksessa^{16,62}. Sprayannosteluun tarvittava paine voidaan luoda manuaalisesti männän avulla, elektronisesti tai valmiin paineilmaverkon avulla⁵³. Biomusteet ovat yleensä erillisissä patruunoissa tai ruiskuissa, mistä ne johdetaan suuttimeen. Yhden suuttimen ja ruiskun sijasta voidaan käyttää useampia suuttimia, ruiskuja tai annostelukanavia, jolloin on mahdollista tulostaa samanaikaisesti useampaa biomustetta tai komponenttia. Esimerkiksi mikrokanavasuuttimissa pienet erilliset kanavat yhdistyvät suuttimen päässä sekoittaen annosteltavat biomusteet. Niistä on hyötyä eri biomusteiden, solujen ja muiden komponenttien yhdenaikaisessa annostelussa ja näin heterogeenisen ja

alkuperäisen kudoksen kaltaisen rakenteen luomisessa ^{16,18}. Biotulostimesta riippuen suutin on joko pursotukseen soveltuva reikä, spraysuutin tai metallineula elektrospinnausta varten ^{17,62}.

Suuttimen ympärillä voi olla ylimääräinen suojaava ilma- tai nestevirta, joka ohjaa biomusteen suuttimen keskelle estäen kontaktin seinämiin. Tämä suojelee käytettäviä soluja vaurioitumiselta ^{18,63}. Paineilman tai suojaavan ilmavirran kulku sterilisoivan filtlerin läpi mahdollistaa leikkaussalikäytön ja suojaa käytettäviä soluja kontaminaatiolta ⁶⁴. Painetta ja annostelunopeutta voidaan säädellä elektronisesti sovelluksella tai manuaalisesti kahvasta. Laite voi toimia akulla ja/tai olla kytkettävissä verkkovirtaan. Elektrospinnauslaitteet tarvitsevat lisäksi generaattorin, joka tuottaa tulostukseen tarvittavan voimakkaan sähkökentän ^{47,62}. Joihinkin tulostimiin on lisätty myös UV-valo biomusteen ristisidontaa varten. Valodiodit (eng. light emitting diode, LED) ovat tätä varten kustannustehokkaita vaihtoehtoja ^{16,18}. Erilaiset sensorit ja mittarit, kuten painemittari, laserit, kamerat ja projektorit, mahdollistavat haavapinnan analysoinnin, parantavat annostelutarkkuutta ja auttavat annostelun monitoroinnissa ^{16,65}.

4.2 Säädettävät parametrit ja ominaisuudet

Tulostuksessa käytettävät parametrit valitaan palovamman muodon, syvyyden, dynaamisen tilan sekä käytettävän biomusteen perusteella. Näin voidaan myös käyttää samaa tulostinta erilaisten biomusteiden annosteluun. Muun muassa eri viskositeetteihin sopeutuvalla tulostimella voidaan luoda tasaisia, yhtenäisiä ja monikerroksisia rakenteita laajoille ja epäsäännöllisen muotoisillekin alueille ^{16,18}. Parametreja voidaan säätää joko suoraan laitteesta tai esimerkiksi tietokone- tai mobiilisovelluksen avulla. Pursotustulostimissa tulostusjäljen muoto on tärkeä elementti oikean rakenteen muodostamiseksi. Erilaisia esiohjelmoituja liikeratoja voidaan käyttää esimerkiksi suoran viivan, ruudukon tai räätälöidyn muodon tulostukseen. Myös biomustekerrosten määrän ja paksuuden avulla voidaan vaikuttaa tulostusjälkeen ja sen kautta myös palovamman paranemiseen ¹⁶.

Kriittisimpiä parametreja hyvän peittävyuden saavuttamiseksi ovat tulostuksen nopeus, kesto, tilavuus, etäisyys, kulma ja ilmavirran nopeus ^{16-19,53}. Esimerkiksi 10–20 cm

korkeudelta suihkutettuna biomuste voi peittää jopa 100 cm^2 haava-alueen kerralla ¹⁷. Tutkimusten mukaan sprayetäisyys palovammapintaan on oltava vähintään 10 cm veritulpan ehkäisemiseksi ⁴, ja tulostuskulman oltava noin 45° – 60° hyvän peittävyden saavuttamiseksi ⁵³. Tilavuutta voidaan säädellä erikokoisilla ruiskuilla ¹⁷, kun taas tulostuspinta-alaa voidaan laajentaa tulostuspaineen nostolla ja hydrogeelin vesipitoisuuden lisäämisellä ¹⁶. Elektrospinnauksessa valittu jännite vaikuttaa kuitujen kokoon ja tulostuksen onnistumiseen ^{17,66}. Mikäli biomuste vaatii valovälitteistä ristisidontaa, ovat UV-valon aallonpituus, intensiteetti ja irradiaatioaika tärkeitä parametreja ristisidonnan onnistumiseksi sekä UV-säteilyn aiheuttaman sytotoksisuuden vähentämiseksi ¹⁸.

Soluja käytettäessä on tiedettävä solujen tarkka määrä keräysvaiheessa ja solususpension sekä annostelun jälkeiset solutiheydet. Tutkimuksissa on huomattu, että 1×10^6 solua/mL suspensiossa ja 5000 – 10000 solua/ cm^2 palovammakohtassa on riittävä määrä saavuttamaan re-epitelisaatio seitsemässä päivässä ⁵³.

Solujen elinkyvyn ylläpitämiseksi on myös huomioitava useita parametreja. On todettu, että suurempi suutin, matalampi paine, pidempi etäisyys, oikea kulma ja hitaampi annostelunopeus parantavat solujen elinkykyä, kun taas pieni suutin, korkea paine sekä suuri annostelunopeus huonontavat sitä ^{53,67}. On tutkittu, että sprayaaminen 0.7 barin paineella ei vaikuta solujen elinkyvyn ja on optimaalinen solujen metabolisen aktiivisuuden kannalta, mutta ei kuitenkaan riitä levittämään biomustetta tasaisesti laajalle palovamma-alueelle. Huomattavasti korkeampi paine taas huonontaa solujen metabolista aktiivisuutta. Kun esimerkiksi painemäärä puolitetaan, solujen elinkyky paranee yli kaksinkertaiseksi ⁵³. Optimaaliseksi tulostuspaineeksi onkin todettu noin 1 bar ^{19,64,68}. Spraytulostuksessa pisaroiden muodostumisprosessi sekä niiden osuminen tulostuspintaan voivat myös vaikuttaa solujen elinkyvyn ⁵³.

Elinkyvyn lisäksi on otettava huomioon solujen jakautumiskapasiteetti tulostuksen jälkeen. Duncan et al. (2005) vertasivat keratinosyyttien jakautumiskykyä aerosolisuihkutuksen sekä fibriinikalvolla siirtämisen jälkeen. He totesivat, että keratinosyyteillä oli parempi jakautumiskyky aerosolisuihkutuksen jälkeen, ja että prekonfluenttien solujen käyttö paransi niiden jakautumiskapasiteettia ⁶⁹.

5 Esimerkkejä käsikäyttöisistä biotulostimista

5.1 Pursotustulostimet

Wang et al. (2024) suunnittelivat mobiilisovelluksella säädeltävän pursotustulostimen (kuva 3A), jota operoidaan kolmesta moduulista: kontrollimoduulista, biomusteen pursotusmoduulista sekä tulostusreitrimoduulista. Kontrollimoduuli yhdistyy Wi-Fi:n välityksellä sovellukseen, jonka avulla säädetään parametreja. Biomusteen pursotusmoduulissa on sisäinen paineilmajärjestelmä, ja sitä tukeva ulkoinen mekaaninen järjestelmä, joka työntää ilmaa suuttimeen noudattaen tarkasti asetettuja parametreja. Painetta voidaan seurata painemittarin avulla. Suutinosia koostuu puolestaan useasta mikrokanavaneulasta, jotka yhdistyvät päässä yhdeksi suuttimeksi. Tämä mahdollistaa useiden biomusteiden yhtäaikaista käytön ilman, että suuttimien vaihtoon menee turhaa aikaa. Pursotusnopeutta voidaan kontrolloida joko sovelluksesta tai manuaalisesti paineilmasäätimen avulla. Tulostusreitrimoduuli liikuttaa laitetta pyörien avulla ohjeiden mukaan oikeaan suuntaan ja oikealla nopeudella. Tällä laitteella on onnistuneesti tulostettu korkeaviskositeettista laponiittia, matalaviskositeettista HA:n ja poly(etyleeniglykoli)diakrylaatin (PEGDA) sekoitusta, PRP:tä yhdessä trombiinin ja autologisten mikroihosiirteiden kanssa sekä PEGDA:han sekoitettuja ihmisen napalaskimon endoteelisoluja (HUVEC). Sovelluksesta säädeltynä laitteella pystyttiin tulostamaan kontrolloidusti ja tarkasti haluttuja muotoja käyttäen useita eri biomusteita. Myös solujen elinkyky pysyi korkeana eikä patogeenikontaminaatioita havaittu. Laitteen avulla saatiin eläinkokeessa sioilla parempia tuloksia haavojen varhaisessa paranemisessa verrattuna biomusteen pisaroittain annosteluun ¹⁶.

Pagan et al. (2023) kehittivät biotulostimen, joka myös kykenee pursottamaan monikanavaisen suuttimen avulla eri biomusteita yhdenaikaisesti (kuva 3B). Tässä menetelmässä suuttimen nestekierto tekee tulostuksesta sulavaa. Laitteen päässä on UV-A LED lamppu (3 mm, 3 V), joka ristositoo biomusteet. Laite hyödyntää paineilman sijaan hydraulista painesysteemiä. Tässä etuna on vakaampi pursotus biomusteen viskositeetista ja lämpötilasta riippumatta, eikä näin parametreja tarvitse erikseen

säätää biomusteen mukaan. Ruiskupumput sijaitsevat 3D-tulostetun rungon ulkopuolella, mikä pienentää laitteen kokoa ja parantaa käyttöergonomiaa. Ne työntävät nestettä ja pursottavat biomusteen patruunoiden sisältä ulos. Laite hyödyntää myös koaksiaalista tulostusta, jossa suojaava ilmavirta ohjaa biomusteen suuttimen keskelle. Tämä estää käytettävien solujen repeämistä niiden mahdollisesti osuessa suuttimen seinämiin. Lisäksi laitteeseen on lisätty lämpötilan tasaaja, josta on hyötyä, sillä käden tuottaman lämmön on huomattu vaikuttavan tulostuksen tasaisuuteen laskemalla biomusteen viskositeettia ^{18,47,70}. Laitteella tulostettiin eri tutkimuksissa PEGDA-lamponiittia, alginaattia sekä gelatiini metakrylolyylin (GelMa) ja litiumfenyyli-2,4,6- trimetyyli-bentsoyyli fosfinaattin (LAP) seosta käyttäen kalsiumkloridia ristositojana. Biomusteen seassa annosteltiin onnistuneesti myös erilaisia soluja, kuten HaCaT-keratinosyyttejä, dermiksen fibroblasteja, C2C12-myoblasteja ja epiteelityyppejä SKOV-3-syöpäsoluja ¹⁸.

Ying et al. (2020) kehittivät käsikäyttöisen pursotustulostimen (kuva 3C), jossa askelmoottori mahdollistaa biomusteen pursotuksen patruunoista vakionopeudella. Laite toimii akulla, mutta on lisäksi kytkettävissä verkkovirtaan. Tulostimen päässä on viisi irrotettavaa UV-LED valoa (60 mV) ristosidontaa varten. Laitteessa on myös säätelyjärjestelmä, joka estää moottorin rotaation päätepistettä pidemmälle. Laitteella tulostettiin GelMa:ta, johon muodostettiin huokosia polyetyleenioksidin (PEO) avulla. Fibroblasteja ja HUVEC:ejä lisättiin sekaan neovaskularisaation tutkimiseksi. Tulostus onnistui yhdenmukaisesti, huokokset mahdollistivat kaasujen ja nesteenvaihdon, geeli säilyi elastisena ja solut pysyivät hyvin elossa jopa venytysrasituskokeen aikana. Molemmat solutyypit myös uusiutuivat ja levisivät nopeammin huokoisessa hydrogeelissä kontrolliin, jossa ei ollut huokosia, verrattuna ⁴⁷.

Nuutila et al. (2022) ovat myös kehittäneet pursotustulostimen hydrogeelien annosteluun (kuva 3D). Laite toimii akun avulla pyörivällä moottorilla, ja männällä, joka pursottaa biomusteen kartiomaiseen suuttimeen. Laitteessa on aisat ohjauksen apuna sekä UV-LED valoristidontaa varten. Laitetta tutkittiin sioilla tehdyssä eläinkokeessa, jossa tulostettavan GelMa:n sekaan lisättiin VEGF:ää vaskularisaation stimuloimiseksi. GelMa:lla ja LAP:lla hoidettu syvä haava supistui reunoilta vähemmän kontrolleihin verrattuna, mikä viittaa pienempään hypertrofisen arpeutumisen riskiin. VEGF-

GelMa:lla hoidettu haava supistui reunoilta kaikista vähiten sekä re-epitelisoitui nopeammin, arpeutui vähemmän ja sisälsi vähemmän tulehdussoluja hoitamattomiin kontroleihin verrattuna ¹².

5.2 Spraytulostimet

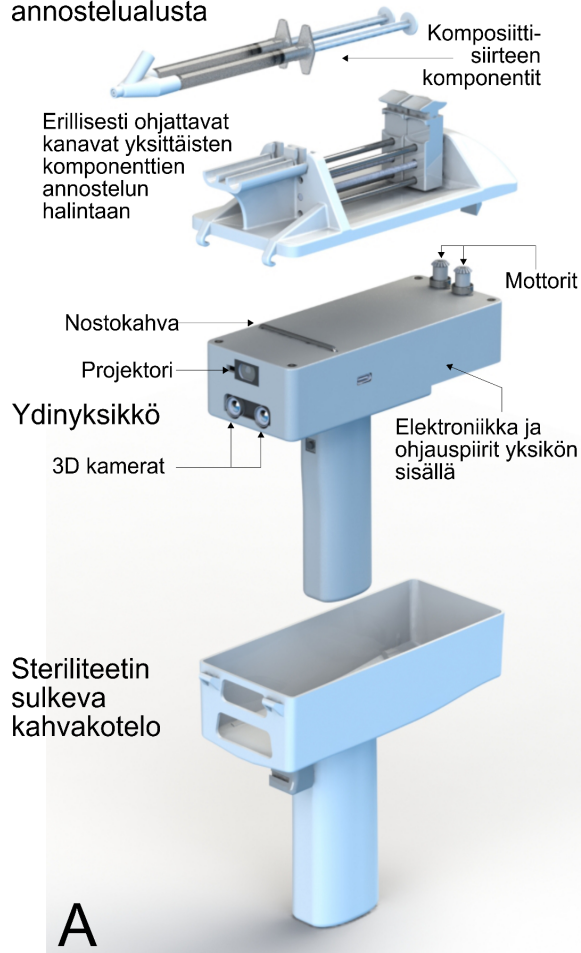
Vivostat Spraypen on leikkauskäyttöön tarkoitettu spraylaite, jolla sprayataan potilaan verestä valmistettua fibriinimatriisia haavaan ⁷¹. Fibriini pysäyttää verenvuodon ja toimii tarvittaessa liimana ihosiirteille⁷². Vivostat tarjoaa useita eri valmistuspaketteja matriiseille, joista käytetyimmät ovat Vivostat Fibrin ja VivostatPRF, jossa on fibriinin lisäksi verihiutaleita ja kasvutekijöitä, kuten TGF- β :ta, PDGF:a, VEGF:a sekä FGF:a ^{71,73}. Neljän minuutin yhtäjaksoiseen sprayaukseen, jossa suutin ei tukkeudu, tarvitaan vain 5 ml matriisia. Laitteesta on olemassa myös kaksikanavainen versio, Vivostat Co-Delivery, jossa annostelua voidaan hallita lisäksi myös jalkapolkimella helpottaen leikkaussalikäyttöä ⁷¹. Laitteella voidaan annostella matriisiin lisäksi eri kantasoluja, ihosoluja, kasvutekijöitä ja lääkkeitä. Laite käyttää hyvin matalaa noin 580 ml/min ilmavirtaa emboliariskin välttämiseksi ^{72,74}. Annostelutilavuutta ja ilmavirtaa voidaan säädellä vaihteista eri käyttötarkoituksiin ⁷². Eräässä tutkimuksessa palovammapotilaalle annosteltiin Spraypen:lla fibriiniä yhdessä autologisen keratinosyyttisuspension kanssa. Fibriini suojasti keratinosyyttejä ja stabiloi aiemmin epäonnistuneen ihosiirteen paikoilleen ⁷⁵. Myös muissa tutkimuksissa on osoitettu, että laitteella hoidettujen haavojen epitelisaatio on parempaa kontroleihin verrattuna ja tulostettujen solujen elinkyky pysyy jopa 97 %:ssa ^{76,77}.

Pleguezuelos-Bletrán et al. (2026) kehittivät kaksikanavaisen spraylaitteen paineilmasysteemillä (kuva 3F). Laitteen runko on 3D-tulostettu tehden laitteesta kevyen. Paineregulaattorilla säädeltävä ilma siirtyy ilmapumpusta sterilisoivan filtterin läpi. Ruiskuja on kaksi, mikä sallii kahden eri aineen samanaikaisen sprayauksen erillisistä suuttimista. Suuttimissa sprayattava aine tulostuu pienemmästä reiästä keskeltä, kun taas paineilma poistuu isommasta reiästä ympäriltä. Laitteella tulostettiin fibrinogeenista, glykosamiiniglykaani (GAG) -kollageenimatriisista ja HA:sta koostuvaa biomustetta yhdestä ruiskusta, ja ristisidottiin trombiinilla, jota sprayattiin toisesta ruiskusta. Biomusteen mukana annosteltiin ihmisen mesenkymaalisia kantasoluja (eng.

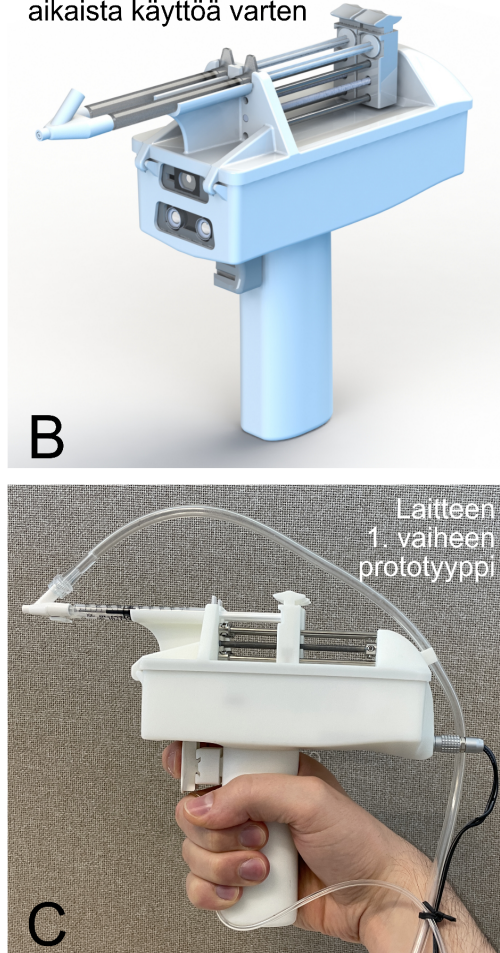
human mesenchymal stem cell, hMSC) ja dermaalisia fibroblasteja. Laitteella pystyttiin spayaamaan tasaisesti suuria määriä yhdenkokoisia pisaroita. Lisäksi yllä mainitun biomusteen avulla pystyttiin parantamaan eläinkokeen hiirten haavat nopeammin ja vähäisemmällä arpeutumisella verrattuna hoitamattomiin hiiriin ⁶⁴.

Aalto Yliopisto, Helsingin Yliopisto sekä HYKS palovammaosasto (2023) ovat kehittäneet tutkimus- ja tuotekehitysprojektina käsiaseen muotoisen WoundSprayIQ-laitteen (kuva 3G, kuva 4). Laite koostuu ydinyksiköstä, jonka sisällä on elektroniikka, ohjauspiirit ja moottorit. Yksikössä on lisäksi 3D-kamerat, joilla voidaan kartoittaa haava-aluetta sekä projektori, jolla nähdään tarkasti haavan topografia. Projektori myös antaa reaaliaikaista palautetta annosteluetäisyydestä, laitteen asennosta ja liikkumisnopeudesta varmistaen annostelun onnistumisen. Laitteen prototyypissä on kaksi erikseen ohjattavaa kanavaa, joista annosteltavat aineet siirtyvät erillään suuttimeen ja sekoittuvat. Paineilman avulla tapahtuva annostelu on mahdollista automaattisesti tai semi-automaattisesti jopa 0.1 µl tarkkuudella, mikä lisää tarkkuutta satakertaisesti verrattuna manuaalisiin ruiskuihin. Steriilit kertakäyttöiset kuoret sulkevat ei-steriilit osat laitteen sisään mahdollistaen käytön leikkaussaliolosuhteissa. Laite soveltuu useiden eri hydrogeelien sekä solujen, kuten keratinosyyttien, hMSC:iden ja mikroihoiirteiden, annosteluun. Laitteesta on myös tehty nelikanavainen ja suurempia ruiskuja tukeva versio ^{65,78}.

Steriliteetin sulkeva
annostelualusta



Annostelulaite koottuna leikkauksen-
aikaista käyttöä varten



Kuva 4: WoundSprayIQ. Aalto Yliopiston, Helsingin Yliopiston ja HYKS palovammaosaston (2023) yhteisprojektina kehittämä spraytulostin ja sen komponentit. **A)** WoundSprayIQ:n komponentit eriteltynä. Laitteessa on elektronikan, moottorit, projektorin ja 3D-kamerat sisältävä ydinyksikkö. Sen päälle asetetaan alusta, jossa on kiinni kaksikanavainen annostelusysteemi sekä suutin, johon paineilma kytkeytyy. Laitteen peittää steriili kotelo. **B)** Annostelulaite koottuna. **C)** Laitteen ensimmäinen prototyyppi. Kuvassa havainnollistuu erillisen paineilman kytkeytyminen suuttimeen sekä laitteen ergonomisuus käsikäyttöön. Kuvan luonut Kankuri, E., Kuuva, A. & Zhou, Q. ^{65,78}.

5.3 Elektrospinnaustulostimet

Ojagh et al. (2025) kehittivät käsikäyttöisen elektrospinnauslaitteen (kuva 3H).

Laitteessa on ruisku, joka annostelee biomustetta 0.5 ml/h nopeudella metallineulaan, ja konsentraattori, joka keskittää tulostetut nanokuidut tarkasti haluttuun paikkaan.

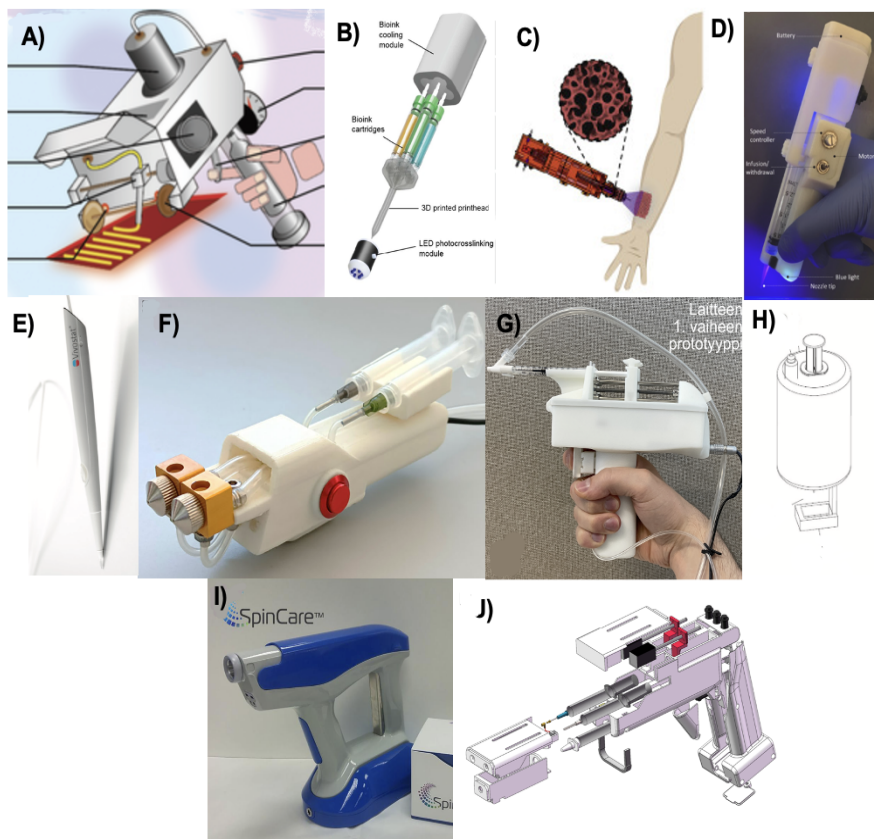
Akulla toimivassa laitteessa on 20 kV generoiva elementti sekä suojaava kenttä estämään korkean jännitteen aiheuttamaa tuhoa kuiduille. Polymeerirunko toimii laitteen suojana ja sähköisenä eristeenä. Laitteella on saatu tulostettua vastaavia laitteita ohuempia, noin 56–74 nm paksuja, CS/PVA kuituja. Kuitujen kokoa ja

annostelukohtaa pystytään hallitsemaan tarkasti, mikä mahdollistaa monimutkaistenkin rakenteiden tulostuksen⁶².

The Spincare Wound System (Nanomedic Technologies) on haavojen hoitoon tarkoitettu akulla toimiva elektrospinnauslaite (kuva 3I). Laitteen avulla palovamma voidaan peittää etäältä estäen laitteen kontakti vaurioalueeseen ja vähentää näin kipua ja infektoriskiä⁷⁹. Suuttimen päässä on tulostuskohdan ja oikean tulostusetäisyyden osoittava laser⁸⁰. Laitteella voidaan tulostaa valmistajan bioyhteensopivaa huokoista matriisia, joka luo väliaikaisen ihonkaltaisen rakenteen vaurioalueelle. Kollageenin kaltaisista ECM-rakenneosista sekä antibakteerisista aineista, adheesiomateriaaleista ja muista lisäaineista koostuva matriisi on steriileissä kertakäyttöisissä ampulleissa, jotka asetetaan laitteeseen. Läpinäkyvä matriisi suojaa vauriokohtaa, mutta sallii samalla kaasujenvaihdon, nesteen erityksen, solujen liikkumisen ja normaalin rajoittamattoman liikkeen kudoksessa. Läpinäkyvyys auttaa myös palovamman paranemisen seuraamisessa⁷⁹.

5.4 Yhdistelmätulostimet

Tianyuan et al. (2021) kehittivät käsiaseen muotoisen laitteen, joka kykenee sprayaukseen, pursotukseen ja elektrospinnaukseen (kuva 3J). Laitteen tarkoituksena on pystyä tulostamaan kolmikerroksinen rakenne vauriokohtaan sprayaamalla ensin haavaan tarttuva pohjakerros, pursottamalla sen päälle soluja sisältävä hydrogeeli ja lopuksi elektrospinnaamalla suojaava kalvo päälle. Laite toimii askelmoottorilla, paineilmalla sekä elektrostaattisella generaattorilla mahdollistaen kaikki kolme tulostustapaa. Biomuste siirtyy kolmesta eri ruiskusta joko spraysuuttimeen, pursotussuuttimeen tai elektrospinnausneulaan riippuen tulostusmenetelmästä. Kevyet 3D-tulostetut kuoret suojaavat laitteistoa. Laitteella pystyttiin sprayaamaan PEGDA:a tasaisesti 100 cm² alueelle, pursottamaan natriumalginaatin (eng. sodium alginate, SA) ja gelatiinin sekoitusta tasaisesti ja yhtäjaksoisesti haluttuun muotoon sekä elektrospinnaamaan PCL:ää nopeasti ohueksi kalvoksi. Tätä yhdistelmää voidaan siis mahdollisesti käyttää monikerroksisten rakenteiden tulostukseen haavojen ja palovammojen hoidossa¹⁷.



Kuva 3: Katsauksessa esitellyt käsikäyttöiset biotulostimet. A) Wang et al. (2024) pursotustulostin ¹⁶ **B)** Pagan et al. (2023) pursotustulostin ¹⁸ **C)** Ying et al. (2020) pursotustulostin ⁴⁷ **D)** Nuutila et al. (2022) pursotustulostin ¹² **E)** Vivostat Spraypen ⁷¹ **F)** Pleguezuelos-Bletrán et al. (2026) spraylaite ⁶⁴ **G)** WoundSprayIQ (2023)(kuvan luonut Kankuri, E., Kuuva, A. & Zhou, Q) ^{65,78} **H)** Ojagh et al. (2025) elektrospinnauslaite ⁶² **I)** The Spincare Wound System (Nanomedic) elektrospinnauslaite (kuva Dias et al. (2020) katsauksesta) ⁸¹ **J)** Tianyuan et al. (2021) pursotus-, spray- sekä elektrospinnaus-yhdistelmälaite ¹⁷. Kuvat **A, B, F, I** on julkaistu lisenssillä [CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/); **C, D** lisenssillä [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) ja **J** lisenssillä [CC BY 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/). Kuvaa **C** on käytetty Elsevierin luvalla. *This article was published in Materials Today Bio, Vol 8, Ying, G., et al., An open-source handheld extruder loaded with pore-forming bioink for in situ wound dressing, 100074, Copyright Elsevier (2020).* Kuvaa **E** on käytetty Vivostatin luvalla. Kuvaa **H** on käytetty Elsevierin myöntämällä lisenssillä nro. 6221230452468. Kuvia **A, B, D, F, G, H, I, J** on muokattu alkuperäisestä (rajattu kuvapaneelisti). Tarkemmat lähdetiedot löytyvät lähdeluettelosta.

Taulukko 1: Katsauksen biotulostinten ominaisuudet.

Valmistaja	Tulostusmekanismi	Mekaniikka	Suutin ja kanavat	Muut erityispiirteet	Biomusteet	Solut	Muut apuaineet
Wang et al. (2024)	pursotus	paineilma, mekaaninen	mikrokanava	mobiili-sovellus, painemittari, ohjaavat pyörät	laponiitti, HA-PEGDA, PRP + trombiini	HUVEC, autologiset mikro-ihosiirteet	-
Pagan et al. (2023)	pursotus	hydraulinen paine	mikrokanava + nestekierto	UV-LED, suojaava ilmavirta, lämpötilan tasaaja	PEGDA-lamponiitti, alginaatti, GelMa + LAP	HaCaT, fibroblastit, C2C12, SKOV-3	CaCl ₂
Ying et al. (2020)	pursotus	askelmoottori	pursotussuutin	UV-LED, rotaation säätelijä	GelMa	fibroblastit, HUVEC	PEO
Nuutila et al. (2022)	pursotus	sähköinen moottori	pursotussuutin	UV-LED, ohjaavat aisat	GelMa + LAP	-	VEGF
Vivostat Spraypen (2011)	spray	paineilma	yksi- tai kaksikanavainen spraysuutin	jalkapoljin	Vivostat Fibrin, VivostatPRF	kantasolut, ihosolut	kasvutekijät, antimikrobiset aineet, lääkkeet
Pleguezuelos-Bletrán et al. (2026)	spray	paineilma	kaksikanavainen spraysuutin	sterilisoiva filtti, paineregulaattori	fibrinogeeni + GAG-kollageeni-matriisi + HA	hMSC, fibroblastit	trombiini
WoundSprayl Q (2023)	spray	paineilma, sähköinen moottori	kaksikanavainen spraysuutin	3D-kamera, projektori, steriilit kuoret	nanosellulosa, fibrini, muut hydrogeelit	keratinsyytit, hMSC	-
Ojagh et al. (2025)	elektrospinnaus	sähkökenttä	neula	nanokuitukonsentraattori, suojaava sähkökenttä	CS/PVA	-	-
The Spincare Wound System (Nanomedic) (2020)	elektrospinnaus	sähkökenttä	neula	laser	The Spincare Matrix (kollageeni)	-	anti-mikrobiset aineet, ahdeesioaineet
Tianyuan et al. (2021)	spray, pursotus, elektrospinnaus	paineilma, askelmoottori, sähkökenttä	spraysuutin, pursotussuutin, neula	3D-tulostetut kuoret	PEGDA (spray), SA + gelatiini (pursotus), PCL (elektrospinnaus)	-	-

HA = hyaluronihappo, PEGDA = poly(etyleeniglykoli)diakrylaatti, PR P= verihutalerikas plasma, HUVEC = ihmisen napalaskimon endoteelisolu, LAP = litiumfenyyli-2,4,6-trimetyyli bentsoyylifosfinaatti, UV = ultravioletti, LED = valodiodi, GelMa = gelatiini metakryloyyli, HaCaT = ihmisen keratinsyytilinja, C2C12= myoblastilinja, SKOV-3 = endoteelinkaltainen syöpäsolulinja, CaCl₂ = kalsiumkloridi, PEO = polyetylenioksidi, VEGF = verisuonten endoteelin kasvutekijä, PRF = verihutalerikas fibrini, GAG = glykosaminoglykaani, hMSC = ihmisen mesenkymaalinen kantasolu, 3D = kolmiulotteinen, CS = kitosaani, PVA = polyvinyylialkoholi, SA = natriumalginaatti, PCL =polykaprolaktoni

6 Haasteet ja tulevaisuuden näkymät

Vaikka biotulostus on haavojen hoidossa uutta teknologiaa ja tarjoaa ratkaisuja perinteisten hoitokeinojen rajoitteille, se ei ole täysin haasteetonta. Nykyisissä käsikäyttöisissä biotulostimissa on kehitettävää tulostuksen tarkkuuden ja stabiilisuuden optimoinnissa sekä steriiliyden saavuttamisessa leikkaussalikäyttöä varten^{14,16}. Yksi isoimmista haasteista on bioyhteensopivan ja kestävä biomusteen löytäminen erilaisiin käyttötarkoituksiin ja juuri halutuilla ominaisuuksilla¹⁴.

Valmistautuminen solujen annosteluun, kuten solujen viljely ja eristys biopsiasta, voi olla myös aikaa vievää ja vaativaa⁵³. UV-valon sytotoksisuus on oma haasteensa valoristisidontaa hyödyntävissä biomusteissa^{14,18}. Raskaat entsyymikäsittelyt eristyksen aikana voivat myös vaurioittaa soluja, minkä takia solut on pestävä huolellisesti monta kertaa ennen annostelua^{13,53}. Lisäksi parametrien säätäminen tarkasti on tärkeää hyvän peittävyuden saavuttamiseksi, solujen elinkyvyn ylläpitämiseksi ja materiaalihukan vähentämiseksi⁵³.

Laitteiden avulla tuotettujen hoitoratkaisujen tutkiminen on myös hankalaa. Kliinistä näyttöä on vähän, sillä laajat ja vakavat palovammat ovat harvinaisia, niiden kuolleisuus on suuri ja jokaisella yksilöllä on tapauskohtaisesti erilaiset palovammat. Eläinmalleista varsinkin rotat ovat tällä hetkellä tutkimuksen kulmakivenä, sillä niillä haavojen paraneminen on nopeaa ja näin helposti seurattavaa. Eläinkokeiden rajoitteena on kuitenkin anatomiset, fysiologiset sekä palovamman paranemisprosessin erot ihmiseen. Esimerkiksi jyrsijöillä haavat paranevat supistamalla reunoilta, eikä epitelisaatiota tapahdu samalla tavalla kuin ihmisellä^{13,16,82}. Hinta on yhä rajoite usean laitteen kohdalla kalliiden osien takia¹⁶. Lisäksi tiukka lainsäädäntö, kuten hyvän tuotantotavan lainsäädäntö (GMP), hidastaa laitteiden klinisen käytön yleistymistä¹³.

Käsikäyttöiset biotulostimet mahdollistavat tulevaisuudessa monikerroksisen ihon sekä sen hienorakenteiden tulostuksen suoraan palovammaan¹⁸. Myös biomusteita kehitetään jatkuvasti, ja tulevaisuudessa käyttöön oletetaan tulevan esimerkiksi lämpötilaan ja/tai pH:hon reagoivat biomusteet. Näiden avulla voidaan havaita vieritestauksena esimerkiksi bakteeri-infektiot, muuttaa biomusteen ominaisuuksia

palovamman paranemisen myötä sekä jähmettää biomuste tai vapauttaa lääkeaine tarkasti haluttuna ajanhetkenä ^{18,53}. Tämä on niin sanottua neliulotteista (4D) tulostamista, jossa ajan myötä dynaamisesti muuttuvat elementit ovat neljäntenä ulottuvuutena ⁸³. Lisäksi kameroiden ja projektorien kaltaiset monitorit tulevat yleistymään laitteissa parantaen annostelutarkkuutta ja helpottaen tulostuksen visualisointia ^{14,65,71}. Kustannuksien laskeminen, kevyempien materiaalien käyttö, ergonomian parannus, erilaiset suuttimet sekä yhdistelmätulostimet ovat myös biotulostuksen tulevaisuuden näkymiä ^{14,17}.

7 Yhteenveto ja johtopäätökset

Palovammojen hoitoon on nykyään tarjolla paljon erilaisia menetelmiä, joiden avulla pyritään potilaan hengen pelastamiseen sekä elämänlaadun parantamiseen^{1,2}. Hoidon tavoitteena on joko pelastaa tuhoutunut kudos tai korvata se uudella, toimivalla kudoksella. Toimenpiteet on aloitettava mahdollisimman nopeasti, jotta riskiä erilaisille komplikaatioille saadaan vähennettyä¹. Peitteiden, ihon korvikkeiden, autologisten tai allogeenisten ihosiirteiden, pankki-ihojen ja soluspray-systeemien kaltaiset hoitomenetelmät eivät ole täysin ongelmattomia ratkaisuja eivätkä usein yksinään riitä parantamaan laajaa palovammaa tarpeeksi tehokkaasti^{13,22,42}. Ongelmina ovat usein hoidon pitkittyminen ja sen vuoksi lisääntyvät komplikaatoriskit, hidas re-epitelisaatio, siirteiden huono tarttuminen vammakohtaan, hyljintäreaktiot, hoidetun kudoksen huono toiminnallisuus sekä epämieluisa kosmeettinen jälki^{4,13,42}.

Biotulostaminen tuo vaikuttavia ratkaisuja perinteisten hoitomenetelmien haasteisiin. Biotulostuksella voidaan nopeuttaa ja helpottaa hoitoa, tulostaa suoraan palovammaan ilman siirrosta aiheutuvia haasteita, kontrolloida kudoksen muotoa ja ominaisuuksia sekä edistää re-epitelisaatiota^{16,18,79}. Biotulostuksessa tulostettava biomuste, solut ja apuaineet voidaan räätälöidä tapauskohtaisesti palovamman laajuuden, syvyyden, kohdan ja paranemisvaiheen mukaan^{16,42}. Käsikäyttöisiä biotulostimia voidaan hyödyntää laajasti eri ympäristöissä, kuten akuuttihoiossa, sillä kevyitä ja pienikokoisia laitteita on yksinkertaisempi käyttää, ohjata sekä kuljettaa^{16,17}.

Biotulostimen tulostusmekanismi, ominaisuudet sekä käytettävät parametrit voidaan räätälöidä myös käyttötarkoituksen mukaan^{16,18}. Esimerkiksi spraylaitteet ovat hyödyllisiä tilanteissa, joissa tarvitaan nopea peite laajoille epätasaisille pinnoille, kun taas pursotustulostimilla pystytään luomaan tarkasti halutun muotoinen ja heterogeeninen kudos eri biomusteilla^{37,42}. Elektrosinnaustulostimet ovat puolestaan hyödyllisiä esimerkiksi nopean mekaanisen tuen luomiseen syviin haavoihin tai ohuen suojaavan kalvon luomiseen palovamman pinnalle^{17,84,85}.

Käsi­käyt­toiset biotulos­ti­met ke­hit­tyvät nopeaan tahtiin lää­ketie­teellisessä tek­nolo­giassa. Lä­hi­tu­le­vai­suudessa tut­ki­mus- sekä kliiniseen käyt­toon onkin odo­tet­ta­vissa yhä ke­hit­ty­neempiä laite­ver­sioita palovam­mojen hoitoon. Laitteiden hel­ppokäyt­ttöisyys, keveys, suut­timien ja tulos­tu­stek­niikoiden monipuoli­suus sekä muut ominai­suudet tulevat paranemaan entisestään. Lisäksi uudet ominai­suudet, kuten liitetyt kuvantamiste­k­nolo­giat ja monitorit, tulevat monipuolistamaan laitteiden käyt­toä ja tehostamaan tulos­tu­sta ^{14,46}. Keskeisintä on kuitenkin kliinisen näytön kerryttäminen tulos­ti­nten käytöstä haavojen ja palovam­mojen hoidossa sekä aiheeseen liittyvän tut­ki­muksen edistäminen. Lä­hi­vuosina käsi­käyt­toisten biotulos­ti­nten käytön odo­tetaan yleistyvän merkittävästi kliinisessä yhteydessä, mah­dol­lisesti jopa palovam­mojen hoidon uudeksi kulmakiveksi.

Lähteet

1. Jeschke, M. G., Van Baar, M. E., Choudhry, M. A., Chung, K. K., Gibran, N. S., & Logsetty, S. (2020). Burn injury. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 11.
<https://doi.org/10.1038/s41572-020-0145-5>
2. Żwieretło, W., Piorun, K., Skórka-Majewicz, M., Maruszewska, A., Antoniewski, J., & Gutowska, I. (2023). Burns: Classification, Pathophysiology, and Treatment: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3749.
<https://doi.org/10.3390/ijms24043749>
3. Hussain, Z., Thu, H. E., Rawas-Qalaji, M., Naseem, M., Khan, S., & Sohail, M. (2022). Recent developments and advanced strategies for promoting burn wound healing. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 68, 103092.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103092>
4. Ter Horst, B., Chouhan, G., Moiemmen, N. S., & Grover, L. M. (2018). Advances in keratinocyte delivery in burn wound care. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 123, 18–32. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.06.012>
5. *Understanding Burns*. (2026). International Society for Burns Injuries.
https://worldburn.org/understanding_burns.aspx
6. Gerstl, J. V. E., Ehsan, A. N., Lassarén, P., Yearley, A., Raykar, N. P., Anderson, G. A., Smith, T. R., Sabapathy, S. R., & Ranganathan, K. (2024). The Global Macroeconomic Burden of Burn Injuries. *Plastic & Reconstructive Surgery*, 153(3), 743–752. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000010595>
7. *Burns*. (2023, October 13). World Health Organization.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns>
8. Haikonen, K., Lillsunde, P. M., & Vuola, J. (2014). Inpatient costs of fire-related injuries in Finland. *Burns*, 40(8), 1754–1760.
<https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.03.016>
9. Thambithurai, R. S. M., Van Veghel, W. H. P., Van Uden, D., Bügel, J.-B., Pijpe, A., Nieuwenhuis, M. K., Van Der Vlies, C. H., Van Baar, M. E., Weel-Koenders, A. E. A. M., & on behalf of the National Burn Care, Education & Research group, the Netherlands. (2025). Outcomes and costs in specialized burn care: Adapting the

- Quality Cost Indicator (QCI) model for burn care. *PLOS One*, *20*(10), e0333660.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0333660>
10. Zieger, M., Roggy, D. E., Gibbs, J. T., Hartman, B. C., Sood, R., & Nazim, M. (2025). A Comparative Study of Spray Keratinocytes and Autologous Meshed Split-Thickness Skin Graft in the Treatment of Acute Burn Injuries. *WOUNDS*, *27*(2), 31–40.
 11. Gravante, G., Di Fede, M. C., Araco, A., Grimaldi, M., De Angelis, B., Arpino, A., Cervelli, V., & Montone, A. (2007). A randomized trial comparing ReCell® system of epidermal cells delivery versus classic skin grafts for the treatment of deep partial thickness burns. *Burns*, *33*(8), 966–972.
<https://doi.org/10.1016/j.burns.2007.04.011>
 12. Nuutila, K., Samandari, M., Endo, Y., Zhang, Y., Quint, J., Schmidt, T. A., Tamayol, A., & Sinha, I. (2022). In vivo printing of growth factor-eluting adhesive scaffolds improves wound healing. *Bioactive Materials*, *8*, 296–308.
<https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.06.030>
 13. Nuutila, K., Katayama, S., Laitinen, A., Siltanen, A., Patrikoski, M., Valtonen, J., Kankainen, M., Kerkelä, E., Kaartinen, T., Juteau, S., Korhonen, M., Vuola, J., & Kankuri, E. (2023). ATMP-classified, scalable, autologous cell spray for the treatment of skin wounds and assessment of its effects on wound healing clinically and on a molecular level. *Burns*, *49*(5), 1144–1156.
<https://doi.org/10.1016/j.burns.2022.09.006>
 14. Demir, E., Metli, S. N., Tutum, B. E., Gokyer, S., Oto, C., & Yilgor, P. (2025). Hand-held bioprinters assisting *in situ* bioprinting. *Biomedical Materials*, *20*(2), 022012.
<https://doi.org/10.1088/1748-605X/adbcee>
 15. Gu, Z., Fu, J., Lin, H., & He, Y. (2020). Development of 3D bioprinting: From printing methods to biomedical applications. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, *15*(5), 529–557. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2019.11.003>
 16. Wang, C., Hu, C., Cheng, H., Qi, W., Wang, L., Wu, T., Wu, J., Cui, X., Xu, J., Pan, H., Bian, S., Lu, W. W., & Zhao, X. (2024). A Programmable Handheld Extrusion-Based Bioprinting Platform for In Situ Skin Wounds Dressing: Balance Mobility and Customizability. *Advanced Science*, *11*(46), 2405823.
<https://doi.org/10.1002/advs.202405823>

17. Tianyuan, Y., Yi, Z., Zhian, J., & Yuanyuan, L. (2021). A Novel Handheld Device: Application to in Situ Bioprinting Compound Dressing for the Treatment of Wound. *Journal of Physics: Conference Series*, 1965(1), 012059.
<https://doi.org/10.1088/1742-6596/1965/1/012059>
18. Pagan, E., Stefanek, E., Seyfoori, A., Razzaghi, M., Chehri, B., Mousavi, A., Arnaldi, P., Ajji, Z., Dartora, D. R., Dabiri, S. M. H., Nuyt, A. M., Khademhosseini, A., Savoji, H., & Akbari, M. (2023). A handheld bioprinter for multi-material printing of complex constructs. *Biofabrication*, 15(3), 035012.
<https://doi.org/10.1088/1758-5090/acc42c>
19. Pleguezuelos-Beltrán, P., Gálvez-Martín, P., Nieto-García, D., Marchal, J. A., & López-Ruiz, E. (2022). Advances in spray products for skin regeneration. *Bioactive Materials*, 16, 187–203.
<https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.02.023>
20. Ho, H. L., Halim, A. S., Sulaiman, W. A. W., & Fatimah, M. J. (2023). Estimation of Total Body Surface Area Burned: A Comparison Between Burn Unit and Referring Facilities. *Annals of Burns and Fire Disasters*, 36(1), 19–28.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11044735/>
21. *Palovamma*. (2024, May 9). Ensihoito-online. https://www.ensihoito-online.fi/palovamma/?srsltid=AfmBOorOwmyK3d2dSvhWMhRCUkxEkFZGin6LPSoKPaC_D_VFX2rQA9vE
22. Shah, N. R., Palackic, A., Brondeel, K. C., Walters, E. T., & Wolf, S. E. (2023). The Burn Wound. *Surgical Clinics of North America*, 103(3), 453–462.
<https://doi.org/10.1016/j.suc.2023.01.007>
23. Rose, L. F., & Chan, R. K. (2016). The Burn Wound Microenvironment. *Advances in Wound Care*, 5(3), 106–118. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0536>
24. Banerjee, D., Vydiam, K., Vangala, V., & Mukherjee, S. (2025). Advancement of Nanomaterials- and Biomaterials-Based Technologies for Wound Healing and Tissue Regenerative Applications. *ACS Applied Bio Materials*, 8(3), 1877–1899.
<https://doi.org/10.1021/acsabm.5c00075>
25. Elfawy, L., Chiew, Y., Amirrah, I., Mazlan, Z., Wen, A., Fadilah, N., Maarof, M., Lokanathan, Y., & Fauzi, M. (2023). Sustainable Approach of Functional Biomaterials–Tissue Engineering for Skin Burn Treatment: A Comprehensive

- Review. *Pharmaceuticals*, 16(5).
<https://doi.org/https://doi.org/10.3390/ph16050701>
26. Jackson, D. (1969). *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 9(10), 839–862.
 27. Anyanwu, J. A., & Cindass, R. (2023). Burn Debridement, Grafting, and Reconstruction. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551717/>
 28. Heljasvaara, R., Karppinen, S.-M., Kubin, M., Tasanen, K., & Pihlajaniemi, T. (2018). Haavan paraneminen ja arpeutumisen häiriöt. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*, 134(17), 1707–1714.
<https://www.duodecimlehti.fi/duo14477>
 29. Albanna, M., Binder, K. W., Murphy, S. V., Kim, J., Qasem, S. A., Zhao, W., Tan, J., El-Amin, I. B., Dice, D. D., Marco, J., Green, J., Xu, T., Skardal, A., Holmes, J. H., Jackson, J. D., Atala, A., & Yoo, J. J. (2019). In Situ Bioprinting of Autologous Skin Cells Accelerates Wound Healing of Extensive Excisional Full-Thickness Wounds. *Scientific Reports*, 9(1), 1856. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38366-w>
 30. Stevens, D. L., Bisno, A. L., Chambers, H. F., Dellinger, E. P., Goldstein, E. J. C., Gorbach, S. L., Hirschmann, J. V., Kaplan, S. L., Montoya, J. G., & Wade, J. C. (2014). Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 59(2), e10–e52. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu296>
 31. *NovoSorb® BTM | Biodegradable Synthetic Dermal Substitute*. (n.d.). Retrieved 25 March 2026, from <https://polynovo.com/novosorb-btm-fi/>
 32. TISSEEL. (2026). *Duodecim Terveyskirjasto*.
<https://www.terveyskirjasto.fi/far05914>
 33. Nikolaou, C., Frountzas, M., Pergialiotis, V., Perrea, D. N., Kontzoglou, K., Schizas, D., Kykalos, S., & Iliopoulos, D. C. (2023). Could fibrin sealants be effective in the management of burn injuries? *Medical Hypotheses*, 179, 111170.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2023.111170>
 34. *ARTISS Fibrin Sealant | Baxter Advanced Surgery*. (n.d.). Baxter. Retrieved <https://advancedsurgery.baxter.com/artiss>

35. Wala, S. J., Patterson, K., Scoville, S., Srinivas, S., Noffsinger, D., Fabia, R., Thakkar, R. K., & Schwartz, D. M. (2023). A single institution case series of ReCell® use in treating pediatric burns. *International Journal of Burns and Trauma*, 13(2), 78–88.
36. Antila, K., Vuola, J., & Lindford, A. (2024). 26 Years of Skin Banking in Finland. *European Burn Journal*, 5(4), 429–437. <https://doi.org/10.3390/ebj5040038>
37. RECELL. (2026). <https://avitamedical.com/products-recell/>
38. *Important Safety Information—Wound Healing*. (2026). AVITA Medical. <https://avitamedical.com/isi-wound-healing/>
39. *RenovaCare*. (n.d.). Retrieved <https://www.renovacareinc.com/about-us>
40. Esteban-Vives, R., Choi, M. S., Young, M. T., Over, P., Ziembicki, J., Corcos, A., & Gerlach, J. C. (2016). Second-degree burns with six etiologies treated with autologous noncultured cell-spray grafting. *Burns*, 42(7), e99–e106. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.02.020>
41. Hakimi, N., Cheng, R., Leng, L., Sotoudehfar, M., Ba, P. Q., Bakhtyar, N., Amini-Nik, S., Jeschke, M. G., & Günther, A. (2018). Handheld skin printer: *In situ* formation of planar biomaterials and tissues. *Lab on a Chip*, 18(10), 1440–1451. <https://doi.org/10.1039/C7LC01236E>
42. Varkey, M., Visscher, D. O., Van Zuijlen, P. P. M., Atala, A., & Yoo, J. J. (2019). Skin bioprinting: The future of burn wound reconstruction? *Burns & Trauma*, 7, s41038-019-0142–0147. <https://doi.org/10.1186/s41038-019-0142-7>
43. Dwijaksara, N. L. B., Andromeda, S., Rahmaning Gusti, A. W., Siswanto, P. A., Lestari Devi, N. L. P. M., & Sri Arnita, N. P. (2024). Innovations in Bioink Materials and 3D Bioprinting for Precision Tissue Engineering. *Metta : Jurnal Ilmu Multidisiplin*, 4(3), 101–118. <https://doi.org/10.37329/metta.v4i3.3520>
44. Ter Horst, B., Moakes, R. J. A., Chouhan, G., Williams, R. L., Moimen, N. S., & Grover, L. M. (2019). A gellan-based fluid gel carrier to enhance topical spray delivery. *Acta Biomaterialia*, 89, 166–179. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.03.036>
45. Zhang, Z., Jin, Y., Yin, J., Xu, C., Xiong, R., Christensen, K., Ringeisen, B. R., Chrisey, D. B., & Huang, Y. (2018). Evaluation of bioink printability for bioprinting

- applications. *Applied Physics Reviews*, 5(4), 041304.
<https://doi.org/10.1063/1.5053979>
46. Tanfani, J. D., Monpara, J. D., & Jonnalagadda, S. (2023). 3D Bioprinting and Its Role in a Wound Healing Renaissance. *Advanced Materials Technologies*, 8(17), 2300411. <https://doi.org/10.1002/admt.202300411>
47. Ying, G., Manríquez, J., Wu, D., Zhang, J., Jiang, N., Maharjan, S., Hernández Medina, D. H., & Zhang, Y. S. (2020). An open-source handheld extruder loaded with pore-forming bioink for in situ wound dressing. *Materials Today Bio*, 8, 100074. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2020.100074>
48. Chemistry of Crosslinking. (n.d.). *ThermoFisher Scientific*. Retrieved <https://www.thermofisher.com/fi/en/home/life-science/protein-biology/protein-biology-learning-center/protein-biology-resource-library/pierce-protein-methods/chemistry-crosslinking.html>
49. Agrawal, A., & Hussain, C. M. (2023). 3D-Printed Hydrogel for Diverse Applications: A Review. *Gels*, 9(12), 960. <https://doi.org/10.3390/gels9120960>
50. Jose, J., Peter, A., Thajudeen, K. Y., Gomes Pereira, M. D. L., V P, A., Bhat, S. G., & Michel, H. (2024). Recent advances in the design and development of bioink formulations for various biomedical applications. *Results in Engineering*, 22, 102060. <https://doi.org/10.1016/j.rineng.2024.102060>
51. Ghosal, D., Majumder, N., Das, P., Chaudhary, S., Dey, S., Banerjee, P., Tiwari, P., Das, P., Basak, P., Nandi, S. K., Ghosh, S., & Kumar, S. (2024). Enhancing Wound Healing With Sprayable Hydrogel Releasing Multi Metallic Ions: Inspired by the Body's Endogenous Healing Mechanism. *Advanced Healthcare Materials*, 13(32), 2402024. <https://doi.org/10.1002/adhm.202402024>
52. Liang, Y., He, J., Li, M., Li, Z., Wang, J., Li, J., & Guo, B. (2025). Polymer Applied in Hydrogel Wound Dressing for Wound Healing: Modification/Functionalization Method and Design Strategies. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 11(4), 1921–1944. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.4c02054>
53. Motamedi, S., Esfandpour, A., Babajani, A., Jamshidi, E., Bahrami, S., & Niknejad, H. (2021). The Current Challenges on Spray-Based Cell Delivery to the Skin Wounds. *Tissue Engineering Part C: Methods*, 27(10), 543–558.
<https://doi.org/10.1089/ten.tec.2021.0158>

54. Werner, S., Krieg, T., & Smola, H. (2007). Keratinocyte–Fibroblast Interactions in Wound Healing. *Journal of Investigative Dermatology*, 127(5), 998–1008. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700786>
55. Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A., & Gurtner, G. C. (2019). Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiological Reviews*, 99(1), 665–706. <https://doi.org/10.1152/physrev.00067.2017>
56. Skardal, A., Mack, D., Kapetanovic, E., Atala, A., Jackson, J. D., Yoo, J., & Soker, S. (2012). Bioprinted Amniotic Fluid-Derived Stem Cells Accelerate Healing of Large Skin Wounds. *Stem Cells Translational Medicine*, 1(11), 792–802. <https://doi.org/10.5966/sctm.2012-0088>
57. Jenssen, A., Mohamed-Ahmed, S., Kankuri, E., Brekke, R., Guttormsen, A., Gjertsen, B., Mustafa, K., & Almeland, S. (2022). Administration Methods of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Burn Wounds. *European Burn Journal*, 3(4), 493–516. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/ebj3040043>
58. Zhao, M., Wang, J., Zhang, J., Huang, J., Luo, L., Yang, Y., Shen, K., Jiao, T., Jia, Y., Lian, W., Li, J., Wang, Y., Lian, Q., & Hu, D. (2022). Functionalizing multi-component bioink with platelet-rich plasma for customized *in-situ* bilayer bioprinting for wound healing. *Materials Today Bio*, 16, 100334. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100334>
59. Ortega, M. D., Aveyard, J., Ciupa, A., Poole, R. J., Whetnall, D., Behnsen, J. G., & D'Sa, R. A. (2024). 3D printable gelatin/nisin biomaterial inks for antimicrobial tissue engineering applications. *Materials Advances*, 5(19), 7729–7746. <https://doi.org/10.1039/D4MA00544A>
60. Holland, I. (2025). Extrusion bioprinting: Meeting the promise of human tissue biofabrication? *Progress in Biomedical Engineering*, 7(2), 023001. <https://doi.org/10.1088/2516-1091/adb254>
61. Kou, J., Li, Y., Zhou, C., Wang, X., Ni, J., Lin, Y., Ge, H., Zheng, D., Chen, G., Sun, X., & Tan, Q. (2025). Electrospinning in promoting chronic wound healing: Materials, process, and applications. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 13, 1550553. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2025.1550553>

62. Ojagh, A., & Bakhshi, A. (2025). Novel handheld electrospinning device with nanofiber concentrator: Design, performance and applications. *Polymer*, 324, 128206. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2025.128206>
63. Akbari, M., & Khademhosseini, A. (2022). Tissue bioprinting for biology and medicine. *Cell*, 185(15), 2644–2648. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.015>
64. Pleguezuelos-Beltrán, P., Nieto-García, D., Chocarro-Wrona, C., De Vicente, J., Gálvez-Martín, P., Entrena, J. M., López-Ruiz, E., & Marchal, J. A. (2026). A Novel Sprayable Fibrinogen/Glycosaminoglycans/Collagen-Based Bioink for Skin Wound Healing Applied by a Handheld Dual-Head Airbrush. *Advanced Healthcare Materials*, 15(5), e00702. <https://doi.org/10.1002/adhm.202500702>
65. Aalto Yliopisto, Helsingin Yliopisto, HYKS palovammaosasto (2023–2025). *WoundSprayIQ*, tutkimus- ja tuotepsprojekti, Business Finland R2B. <https://www.aalto.fi/fi/innovaatioportfolio/woundsprayiq>
66. Duan, Y., Kalluri, L., Satpathy, M., & Duan, Y. (2021). Effect of Electrospinning Parameters on the Fiber Diameter and Morphology of PLGA Nanofibers. *Dental Oral Biology and Craniofacial Research*, 1–7. <https://doi.org/10.31487/j.DOBCR.2021.02.04>
67. Hendriks, J., Willem Visser, C., Henke, S., Leijten, J., Saris, D. B. F., Sun, C., Lohse, D., & Karperien, M. (2015). Optimizing cell viability in droplet-based cell deposition. *Scientific Reports*, 5(1), 11304. <https://doi.org/10.1038/srep11304>
68. Harkin, D., Dawson, R., & Upton, Z. (2006). Optimized delivery of skin keratinocytes by aerosolization and suspension in fibrin tissue adhesive. *Wound Repair and Regeneration*, 14(3), 354–363. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2006.00132.x>
69. Duncan, C. O., Shelton, R. M., Navsaria, H., Balderson, D. S., Papini, R. P. G., & Barralet, J. E. (2005). *In vitro* transfer of keratinocytes: Comparison of transfer from fibrin membrane and delivery by aerosol spray. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 73B(2), 221–228. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30198>
70. O’Connell, C. D., Di Bella, C., Thompson, F., Augustine, C., Beirne, S., Cornock, R., Richards, C. J., Chung, J., Gambhir, S., Yue, Z., Bourke, J., Zhang, B., Taylor, A., Quigley, A., Kapsa, R., Choong, P., & Wallace, G. G. (2016). Development of

- the Biopen: A handheld device for surgical printing of adipose stem cells at a chondral wound site. *Biofabrication*, 8(1), 015019. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/8/1/015019>
71. *Unique Application devices for all situations*. (n.d.). Vivostat. Retrieved <https://vivostat.com/vivostat-application-devices/>
 72. *The Vivostat® System, Brochure*. (n.d.).
 73. Ågren, M. S., Rasmussen, K., Pakkenberg, B., & Jørgensen, B. (2014). Growth factor and proteinase profile of Vivostat® platelet-rich fibrin linked to tissue repair. *Vox Sanguinis*, 107(1), 37–43. <https://doi.org/10.1111/vox.12120>
 74. Dodd, R. A., Cornwell, R., Holm, N. E., Garbarsch, A., & Hollingsbee, D. A. (2002). The Vivostat® application system: A comparison with conventional fibrin sealant application systems. *Technology and Health Care*, 10(5), 401–411. <https://doi.org/10.3233/THC-2002-10504>
 75. Johnstone, P., Kwei, J. S.-S., Filobbos, G., Lewis, D., & Jeffery, S. (2017). Successful application of keratinocyte suspension using autologous fibrin spray. *Burns*, 43(3), e27–e30. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.05.010>
 76. Grant, I., Warwick, K., Marshall, J., Green, C., & Martin, R. (2002). The co-application of sprayed cultured autologous keratinocytes and autologous fibrin sealant in a porcine wound model. *British Journal of Plastic Surgery*, 55(3), 219–227. <https://doi.org/10.1054/bjps.2002.3810>
 77. Bayer, A., Höntschi, G., Kaschwich, M., Dell, A., Siggelkow, M., Berndt, R., Rusch, R., Harder, J., Gläser, R., & Cremer, J. (2020). Vivostat Platelet-Rich Fibrin® for Complicated or Chronic Wounds—A Pilot Study. *Biomedicines*, 8(8), 276. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8080276>
 78. Andrys, J., Zhou, Q., Kankuri, E., Vuola, J., Viera, A., Synkkänen, V., & Kuuva, A. (2025) Patent application WO2025176942A1. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/094928124/publication/WO2025176942A1>
 79. *Spincare System*. (2026). Nanomedic. <https://nanomedic.com/spincare>
 80. Clark, M., Mahood, Q., & Farrah, K. (2022). Electrospun Healing Fibres for the Management of Burns and Wounds. *Canadian Journal of Health Technologies*, 2(3). <https://doi.org/10.51731/cjht.2022.290>

81. Dias, J. R., Ribeiro, N., Baptista-Silva, S., Costa-Pinto, A. R., Alves, N., & Oliveira, A. L. (2020). In situ Enabling Approaches for Tissue Regeneration: Current Challenges and New Developments. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 85. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00085>
82. Nural, S., Cennet, O., Kosemehmetoglu, K., Konan, A., & Yorganci, K. (2023). Comparison of Uncultured Cell Spray and Split-Thickness Skin Grafting in Deep Partial-thickness Burns: A Novel Animal Model. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 33(6), 673–678. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2023.06.673>
83. Chen, Y., Kong, M., Zhang, T., & Li, J. (2025). Advancing Bioprinting Technology Utilizing Portable Bioprinters: From Various Device Designs to Dental Applications. *Annals of Biomedical Engineering*, 53(10), 2408–2425. <https://doi.org/10.1007/s10439-025-03789-w>
84. Rivero, G., Popov Pereira Da Cunha, M. D., Caracciolo, P. C., & Abraham, G. A. (2022). Nanofibrous scaffolds for skin tissue engineering and wound healing applications. In *Tissue Engineering Using Ceramics and Polymers* (pp. 645–681). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820508-2.00020-9>
85. Liu, X., Xu, H., Zhang, M., & Yu, D. (2021). Electrospun Medicated Nanofibers for Wound Healing: Review—PMC. *Membranes*, 11(10), 770. <https://doi.org/10.3390/membranes11100770>

Tämän katsauksen aineiston hakuun on käytetty perinteisten tietokantojen ohella Keenious-hakutyöhalua sekä Google Gemini 3 Flash -työkalua.