

Hydrogeelien mahdollisuudet kirurgisten hoitomenetelmien tukena rustovaurioiden hoidossa

Saana Laurén

Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma

Turun yliopisto

Biolääketieteen koulutusohjelma

Lääketieteellinen tiedekunta

Biolääketieteen laitos

12.5.2026

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu

Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Koulutusohjelma, oppiaine: Biolääketieteen koulutusohjelma

Tekijä: Saana Laurén

Otsikko: Hydrogeelien mahdollisuudet kirurgisten hoitomenetelmien tukena rustovaurioiden hoidossa

Ohjaaja: Terhi Heino, FT, dosentti

Sivumäärä: 22 sivua

Päivämäärä: 12.5.2026

Tiivistelmä

Rustovauriot ovat yleinen tuki- ja liikuntaelimestön ongelma, ja ne voivat johtaa traumaperäisen nivelrikon kehittymiseen sekä merkittävään toimintakyvyn heikkenemiseen. Nykyiset kirurgiset hoitomenetelmät, kuten mikromurtumamenetelmä, autologinen rustosolusiirto, rusto-luusiirteet ja tekonivelleikkaukset, pyrkivät joko korjaamaan vaurioitunutta rustoa tai korvaamaan koko nivelen. Näihin menetelmiin liittyy kuitenkin useita rajoitteita, kuten muodostuvan korjauskudoksen heikko laatu, siirteiden rajallinen saatavuus sekä tekonivelten rajallinen käyttöikä.

Hydrogeelit ovatkin nousseet lupaavaksi materiaaliryhmäksi rustokudoksen korjaamisessa, koska ne jäljittelevät soluväliaineen rakennetta ja tarjoavat soluille suotuisan mikroympäristön. Tässä tutkielmassa tarkastellaan hydrogeelien ominaisuuksia, luokittelua sekä niiden soveltamista rustovaurioiden hoidossa. Analysoidaan erityisesti sitä, miten hydrogeelit voivat täydentää nykyisiä kirurgisia hoitomenetelmiä tai toimia niiden vaihtoehtoisina ratkaisuina.

Kirjallisuuden perusteella hydrogeelit voivat parantaa mikromurtumamenetelmällä muodostuvan kudoksen laatua, mahdollistaa solujen kapseloinnin ja kuljetuksen niveleen autologisen rustosolusiirteen yhteydessä sekä edistää rusto-luusiirteiden kiinnittymistä nivelpintaan. Lisäksi tietyillä hydrogeelipohjaisilla ratkaisuilla on saatu perinteisiin hoitomenetelmiin kliinisesti verrattavia tuloksia. Tekonivelleikkauksen yhteydessä hydrogeelien hyöty on toistaiseksi rajallinen, sillä niiden vaikutus perustuu pääasiassa infektioriskin pienentämiseen sekä implantin ja ympäröivän kudoksen välisen kiinnittymisen parantamiseen.

Vaikka alustavat tulokset ovat lupaavia, suurin osa tutkimuksesta on edelleen prekliinistä, ja pitkäaikainen kliininen näyttö on toistaiseksi rajallista. Hydrogeelit voivat kuitenkin tuoda merkittäviä etuja rustovaurioiden hoitoon, erityisesti yhdistettynä nykyisiin kirurgisiin hoitomenetelmiin.

Avainsanat: rustovaurio, traumaperäinen nivelrikko, hydrogeelit, kirurgiset hoitomenetelmät

Lyhenneluettelo

BMP	luun morfogeneettinen proteiini (engl. bone morphogenetic protein)
FGF-2	fibroblastin kasvutekijä 2 (engl. fibroblast growth factor 2)
ICRS	International Cartilage Repair Society
IGF-1	insuliinin kaltainen kasvutekijä 1 (engl. insulin-like growth factor 1)
IL- β	interleukiini-1 beeta
PGA	polyglykolidi
PLA	polylaktidi
PLGA	poly(laktidi-ko-glykolidi)
SOX9	engl. SRY-related HMG-box containing protein 9
TGF- α	transformoiva kasvutekijä alfa (engl. transforming growth factor alpha)
TGF- β	transformoiva kasvutekijä beeta (engl. transforming growth factor beta)

Sisällysluettelo

1	Johdanto	6
2	Nivelruston rakenne ja toiminta	7
2.1	Synoviaalinivel	7
2.2	Nivelrusto	8
2.2.1	Rustosolut	8
2.2.2	Soluväliaine	9
3	Rustovauriot	10
3.1	Synty, luokittelu ja paranemiskyky	10
3.2	Rustovaurion eteneminen ja traumaperäinen nivelrikko	11
4	Rustovaurioiden kirurgiset hoitomenetelmät	12
4.1	Mikromurtumamenetelmä	12
4.2	Rusto-luusiirre	13
4.3	Autologinen rustosolusiirre	13
4.4	Tekonivelleikkaus	13
5	Hydrogeelit rustokudoksen korjauksessa	14
5.1	Rakenne ja keskeiset ominaisuudet	14
5.2	Toimintamekanismit ruston korjauksessa	15
5.3	Luokittelu ja sovellukset	16
5.3.1	Luonnolliset hydrogeelit	17
5.3.2	Synteettiset hydrogeelit	17
5.3.3	Hybridihydrogeelit	18
6	Hydrogeelit kirurgisten hoitomenetelmien tukena	19
6.1	Hydrogeelit mikromurtumamenetelmän tukena	19
6.2	Hydrogeelit rusto-luusiirteen tukena	20
6.3	Hydrogeelit autologisen rustosolusiirteen tukena	20
6.4	Hydrogeelit tekonivelleikkauksen tukena	21
6.5	Hydrogeeli itsenäisenä hoitomuotona	22

7	Tulevaisuuden kehityssuunnat	24
7.1	Ärsykkeisiin reagoivat hydrogeelit	24
7.2	Itseparantuvat hydrogeelit	24
8	Johtopäätökset	26
	Lähteet	28

1 Johdanto

Nivelrustovauriot ovat merkittävä kliininen ja yhteiskunnallinen ongelma, sillä rustokudoksen rajallisen uusiutumiskyvyn vuoksi ne voivat johtaa traumaperäisen nivelrikon syntyyn ja pitkäaikaiseen toimintakyvyn heikkenemiseen (1,2). Nivelrikko on yksi yleisimmistä tuki- ja liikuntaelinsairauksista ja merkittävä sairauspoissaolujen aiheuttaja työikäisessä väestössä (3,4). Nivelruston korjaantumiskyky on hyvin rajallinen, koska kudoksessa ei ole verisuonia, imusuonia eikä hermoja, ja rustosolujen määrä on vähäinen (5). Tämän vuoksi rustovauriot voivat edetä ajan myötä ja heikentää nivelen toimintaa, minkä takia niiden varhainen ja tehokas hoito on tärkeää.

Rustovaurioita voidaan hoitaa useilla kirurgisilla hoitomenetelmillä, kuten mikromurtumamenetelmällä, rusto-luusiirteellä, autologisella rustosolusiirteellä ja pitkälle edenneissä tapauksissa tekonivelleikkauksella (6). Näihin menetelmiin liittyy kuitenkin lukuisia rajoitteita. Esimerkiksi mikromurtumamenetelmässä muodostuva korjauskudos on usein syyrustoista eikä vastaa alkuperäisen lasiruston mekaanisia ominaisuuksia (6–8). Rusto-luusiirteen käyttöä rajoittaa siirremateriaalin saatavuus ja luovutusalueen mahdolliset haittavaikutukset (9), kun taas autologinen rustosolusiirre on monivaiheinen ja kallis menetelmä (6,7). Tekonivelleikkaus puolestaan soveltuu lähinnä pitkälle edenneisiin vaurioihin ja nivelrikkoon, mutta haasteena ovat proteesin rajallinen käyttöikä sekä erilaiset komplikaatioriskit (10).

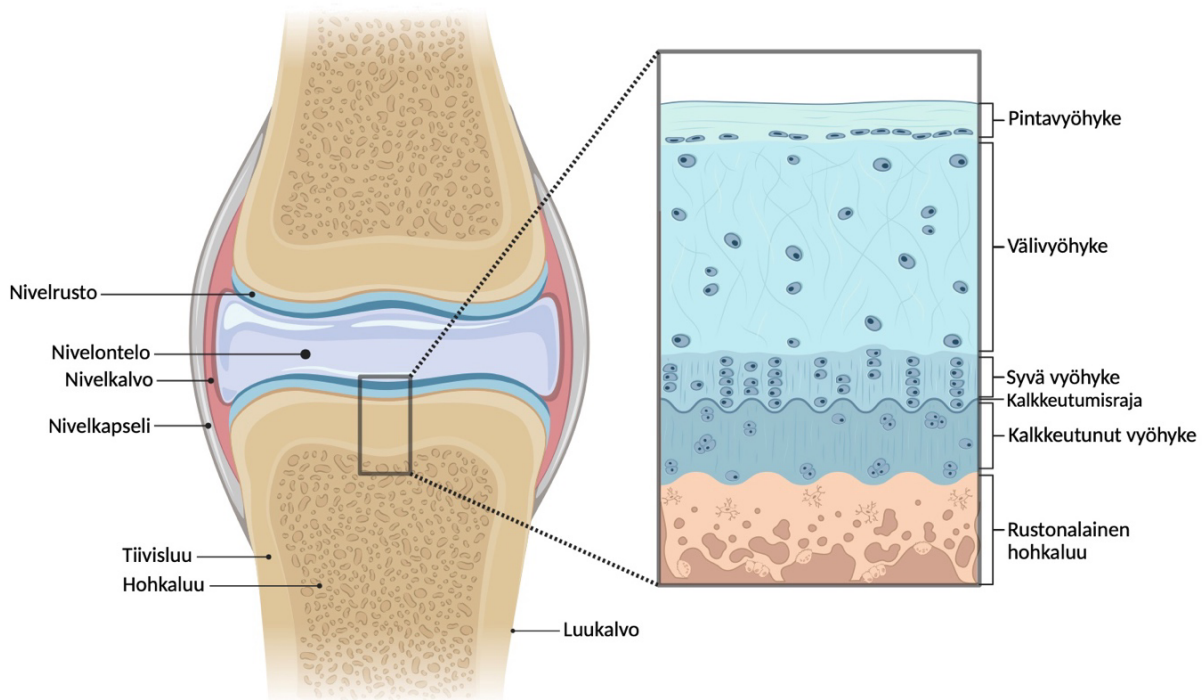
Hydrogeelit ovat viime vuosina nousseet lupaaviksi biomateriaaleiksi rustokudoksen korjauksessa. Ne ovat vesipitoisia, kolmiulotteisia polymeeriverkkoja, jotka voivat jäljitellä ruston soluväliaineen rakennetta ja tarjota soluille suotuisan mikroympäristön (11,12). Hydrogeelit voivat toimia mekaanisina tukirakenteina, solujen ja kasvutekijöiden kantajina sekä bioaktiivisina materiaaleina, jotka ohjaavat rustosolujen ja mesenkymaalisten kantasolujen toimintaa (12–14). Lisäksi niiden ominaisuuksia voidaan muokata materiaalivalinnan, ristosilloituksen ja bioaktiivisten komponenttien avulla, mikä tekee niistä monipuolisia sovelluksia sekä itsenäisenä hoitomuotona että nykyisten kirurgisten menetelmien tukena (15–17).

Tämän tutkielman tarkoituksena on tarkastella hydrogeelien mahdollisuuksia rustovaurioiden kirurgisten hoitomenetelmien tukena. Työssä käsitellään nivelruston rakennetta ja rustovaurioiden etenemistä traumaperäiseen nivelrikkoon, kirurgisia hoitomenetelmiä sekä hydrogeelien ominaisuuksia, toimintamekanismeja ja tulevaisuuden kehityssuuntia rustokudoksen korjauksessa.

2 Nivelruston rakenne ja toiminta

2.1 Synoviaalinivel

Synoviaalinivel mahdollistaa kahden luun pään vapaan liikkeen toisiaan vasten. Nivelen muodostavat toisiaan vasten olevat luupinnat, joita peittää nivelrusto (kuva 1). Nivelruston tehtävänä on suojata rustonalaista luuta mekaanisilta vaurioilta. Niveltä ympäröi nivelkapseli (*lat. capsula articularis*), joka koostuu ulommasta kollageenisäikeisestä sidekudoskerroksesta (*lat. membrana fibrosa*) ja sisemmästä löyhemmästä hyvin verisuonittuneesta synoviaalikalvosta (*lat. membrana synovialis*). Se tuottaa nivelnestettä, jonka tehtävänä on ravita nivelrustoa sekä pienentää nivelpintojen välistä kitkaa yhdessä nivelruston kanssa. Nivelrustossa ei ole verisuonia, imusuonia eikä hermoja, minkä vuoksi sen luonnollinen korjaantumiskyky on hyvin rajallinen. (5)



Kuva 1. Synoviaalinivelen ja nivelruston rakenne. Kuvassa on esitetty synoviaalinivel pääpiirteissään, sekä suurennettuna nivelruston rakenne pintavyöhykkeestä kalkkeutuneeseen vyöhykkeeseen ja rustonalaiseen hohkaluuhun. Kuva tehty BioRenderillä. Kuva mukailtu lähteestä Helenius et al. Tuki- ja liikuntaelimestön kudosten rakenne ja toiminta. Teoksessa: Ortopedia. 2. uudistettu painos. Helsinki: Kandidaattikustannus; 2022. s. 17–19.

2.2 Nivelrusto

Rustokudos voidaan jakaa kolmeen päätyyppiin: lasirustoon, elastiseen rustoon ja syyrustoon. Lasirusto on yleisin rustotyyppi ja muodostaa nivelpinnat. Elastinen rusto sisältää runsaasti elastiinisäikeitä, mikä tekee siitä joustavaa, ja sitä esiintyy esimerkiksi korvalehdessä ja kurkunkannessa. Syyrusto puolestaan sisältää runsaasti tyypin 1 kollageenia, mikä antaa sille suuren vetolujuuden, ja sitä esiintyy muun muassa välilevyissä ja nivelkierukoissa. Näiden rustotyyppien rakenteelliset ja toiminnalliset erot heijastavat niiden erilaisia biomekaanisia ominaisuuksia, mutta tässä työssä tarkastelu keskittyy erityisesti lasirustoon, josta nivelrusto muodostuu. (18)

Lasirusto koostuu kondrosyyteistä eli rustosoluista sekä soluväliaineesta. Rustosolujen osuus rustokudoksen tilavuudesta on vähäinen, noin 5 %, kun taas soluväliaine muodostaa noin 95 % kudoksesta. Soluväliaineen pääkomponentteja ovat vesi, joka kattaa noin 70–80 % sen koostumuksesta, sekä kollageenit ja proteoglykaanit. Nämä makromolekyylit ovat keskeisiä nivelruston biomekaanisten ominaisuuksien kuten, kuormituksen sietokyvyn ja elastisuuden, kannalta. (5)

Nivelrusto on järjestäytynyt kollageenisäikeiden ja solujen morfologian perusteella neljäksi vyöhykkeeksi: pinta-, väli-, syvä- ja kalkkeutuneeseen vyöhykkeeseen (kuva 1). Pintavyöhykkeessä solujen tumat ja kollageenisäikeet ovat järjestäytyneet nivelpinnan suuntaisesti, kun taas välivyöhykkeessä kollageenisäikeiden järjestäytyminen on epäsäännöllisempää. Syvässä vyöhykkeessä sekä solut että kollageenisäikeet ovat puolestaan järjestäytyneet radiaalisesti suhteessa rustoluurajaan. Syvimmällä sijaitsevassa kalkkeutuneessa vyöhykkeessä ovat hypertrofiset rustosolut, jotka muodostavat rajapinnan ruston ja rustonalaisen luun välille. (5)

2.2.1 Rustosolut

Rustosolut ovat rustokudoksen ainoita soluja, ja ne ovat pitkälle erilaistuneita ja metabolisesti aktiivisia. Niiden tehtävänä on tuottaa ja ylläpitää ruston soluväliainetta. Nivelrustossa rustosolujen muoto, lukumäärä ja koko määräytyvät anatomisen sijainnin mukaan. Pintavyöhykkeessä rustosolut ovat litteämpiä ja pienempiä, sekä niitä on tiheämmin kuin syvemmissä nivelruston osissa, joissa solujen muoto muuttuu pyöreämmäksi ja solutiheys vähenee. (19)

Rustosolut erilaistuvat progenitori- eli esiastesoluista, jotka ovat peräisin mesenkyymistä eli alkion sidekudoksesta. Niiden erilaistuminen etenee nivelruston pintavyöhykkeestä kohti rustonalaista luuta,

ja syvässä vyöhykkeessä hypertrofiset rustosolut muodostavat luiden päihin pysyvän rustokudoksen. Rustosolujen kypsyessä niiden jakautumiskyky vähenee ja lopulta lakkaa. Aikuisessa rustossa kantasoluja ja esiastesoluja esiintyy niukasti, mutta esimerkiksi nivelrikossa yksittäisten rustosolujen jakautuminen voi johtaa solurykelmien eli klustereiden muodostumiseen vaurioituneen ruston reuna-alueille. (5)

Kondrogeneesiä eli rustosolujen kehittymistä sekä kypsän ruston ilmiä säätelevät ja ylläpitävät useat kasvutekijät ja transkriptiotekijät. Tärkein geeni ruston kehityksessä on transkriptiotekijä SOX9 (*engl.* SRY-related HMG-box containing protein 9). SOX9, SOX5 ja SOX6 muodostavat niin sanotun SOX-trion, ja ne säätelevät kymmenien ruston väliaineelle merkittävien molekyylien, kuten aggregaanin ja tyypin 2 kollageenin ilmentymistä rustosoluissa. Tärkeitä ruston kehittymiseen ja ylläpitoon liittyviä proteiineja ovat kasvutekijät, kuten insuliinin kaltainen kasvutekijä 1 (*engl.* insulin growth factor 1, IGF-1), transformoiva kasvutekijä beeta (*engl.* transforming growth factor beta, TGF- β), fibroblastin kasvutekijä 2 (*engl.* fibroblast growth factor 2, FGF-2) ja luun morfogeneettiset proteiinit (*engl.* bone morphogenetic proteins, BMP). (5)

2.2.2 Soluväliaine

Soluväliaineen yleisimpiä makromolekyyliä ovat kollageenit, jotka suuren vetolujuutensa ansiosta antavat rustokudokselle mekaanista kestävyttä. Kollageenimolekyylien kolmoiskierteinen rakenne ja molekyylien väliset ristsidokset mahdollistavat lujien ja järjestäytyneiden kollageenisäikeiden muodostumisen. (5) Kollageenin osuus ruston kuivapainosta on noin 60 %, josta 90–95 % on tyypin 2 kollageenia. Ne muodostavat proteoglykaanien kanssa kietoutuneita kollageenisäikeitä ja kuituja. Soluväliaineessa on myös tyypin 1, 4, 5, 6, 9 ja 11 kollageeneja, jotka auttavat muodostamaan ja vakauttamaan tyypin 2 kollageenifibrilliverkoston. (19)

Toiseksi suurin makromolekyyliyhdyneenä nivelrustossa on proteoglykaanit, jotka muodostavat 10–15 % nivelruston märkäpainosta (19). Ne ovat keskeisiä nivelruston puristusjäykkyyden ja kuormituksen sietokyvyn kannalta. Proteoglykaanit koostuvat ydinproteiinista ja vähintään yhdestä siihen kovalenttisesti kiinnittyneestä glykosaminoglykaaniketjusta. Proteoglykaanien rakenne vaihtelee ydinproteiinin ja siihen kiinnittyneiden glykosaminoglykaaniketjujen määrän ja koostumuksen mukaan. Ruston pääasiainen proteoglykaani on aggregaani, joka on nivelruston soluväliaineen suurimpia makromolekyyliä. Keskeisimpiä glykosaminoglykaaneja ovat kerataanisulfaatti ja kondroitiinisulfaatti, jotka sisältävät disakkaridiyksiköitä. Nämä disakkaridit sisältävät runsaasti

negatiivisesti varautuneita sulfaatti- ja karboksyyli-ryhmiä, joiden ansiosta proteoglykaanit muodostavat soluväliaineeseen runsaasti vettä sitovan geelin. Rustossa esiintyy myös hyaluronihappoa, joka ei sisällä sulfaattiryhmiä, eikä sitoudu ydinproteiiniin. Se muodostaa aggregaanimolekyylien kanssa suurikokoisia sidospoteiinien stabiloimia aggregaatteja, sitoen aggregaanimolekyylit soluvälitilaan. (5)

3 Rustovauriot

3.1 Synty, luokittelu ja paranemiskyky

Rustovauriot syntyvät tyypillisesti joko niveleen kohdistuvan akuutin vamman tai asteittaisen rappeutumisen myötä. Niitä esiintyy yleisimmin suurissa painoa kantavissa nivelissä, erityisesti polvinivelessä, mutta myös lonkka- ja nilkkanivelessä. Akuutin vamman seurauksena syntyneet vauriot liittyvät usein nivelen äkilliseen vääntövammaan tai iskuun, kuten kaatumiseen tai erilaisiin urheiluvammoihin. Puolestaan pitkäaikaisen ja toistuvan ylikuormituksen seurauksena nivelrusto alkaa hitaasti rappeutua, mikä johtaa vähitellen ruston rakenteen heikkenemiseen ja nivelpinnan epätasaisuuteen. Lisäksi rustovauriot voivat olla osa laajempaa patologista prosessia, kuten traumaperäisen nivelrikon kehittymistä, jossa alkuperäinen rustovaurio käynnistää etenevän ja rappeuttavan muutoksen nivelessä. (1,6)

Polven rustovaurio ilmenee tyypillisesti rasitukseen liittyvänä kipuna, nivelen turvotuksena sekä lukkiutumisen tunteena polvea ojentaessa tai koukistaessa. Oireet voivat heikentää toimintakykyä ja rajoittaa liikunnan harrastamista, mutta ne ovat usein epäspesifisiä ja voivat myös liittyä muihin nivelensisäisiin vammoihin, kuten nivelkierukan tai nivelsiteiden vaurioihin. Rustovaurioiden arviointi perustuu magneettikuvantamiseen ja tarvittaessa tähystykseen, jossa voidaan arvioida vaurion koko ja syvyys. Kansainvälisesti käytetty standardi rustovaurioiden määrittämiseen on International Cartilage Repair Society (ICRS) luokitus, joka perustuu tähystysleikkauksessa tehtyihin havaintoihin. ICRS-luokituksessa rustovauriot jaetaan neljään pääluokkaan 1–4 vaurion syvyyden ja laajuuden mukaan (taulukko 1). (6,20)

Taulukko 1. Rustovaurioiden luokittelu ICRS-luokituksen mukaan.

VAURIOLUOKITUS KUVAUS

0	Normaali nivelrusto
1	Pinnallisia vaurioita: rusto on pehmentynyt ja siinä on pinnallisia halkeamia
2	Vauriot ulottuvat enintään puoliväliin ruston paksuudesta
3	Vauriot ulottuvat syvemmälle kuin puoliväliin ruston paksuudesta, mutta eivät läpäise rustonalaista luuta
4	Vaurio ulottuu myös rustonalaiseen luuhun

3.2 Rustovaurion eteneminen ja traumaperäinen nivelrikko

Hoitamaton rustovaurio voi ajan myötä johtaa nivelen rakenteellisiin ja toiminnallisiin muutoksiin, jotka altistavat nivelrikon kehittymiselle. Nivelruston vaurioituminen voi johtaa nivelpinnan epätasaisuuteen, mikä muuttaa kuormituksen jakautumista nivelessä ja lisää paikallista mekaanista rasitusta vaurioalueella. Tämä epätasapaino voi kiihdyttää vaurion laajenemista sekä heikentää ympäröivän rustokudoksen rakennetta ja toimintaa. (1)

Nivelruston vaurioon liittyy myös biologisia muutoksia nivelessä. Vaurion seurauksena kudoksessa voi aktivoitua tulehdusreaktio, jossa vapautuvat tulehdusvälittäjäaineet edistävät ruston soluväliaineen hajoamista ja heikentävät rustosolujen kykyä ylläpitää kudoksen normaalia rakennetta. Tämä prosessi on yhdistetty proteoglykaanien määrän vähenemiseen ja kollageeniverkoston vaurioitumiseen, mikä heikentää ruston mekaanisia ominaisuuksia ja voi edistää kudoksen rappeutumista. (1)

Rustovaurion eteneminen voi lopulta johtaa traumaperäisen nivelrikon syntyyn, joka kehittyy usein vuosien kuluessa vamman jälkeen. Nivelrikossa nivelruston soluväliaineen proteoglykaanipitoisuus vähenee ja kollageeniverkoston muodostama tukirakenne hajoaa. Nivelruston ohenemisen seurauksena rustonalaaisessa luussa tapahtuu rakennemuutoksia, joihin voi liittyä resorptiota ja kystien muodostumista. Nivelrikon edetessä nivelen reuna-alueille, ruston ja luun rajapintaan, voi kehittyä luupiikkejä eli osteofyyttejä. Ne syntyvät rustosolujen lisääntyneen synteesitoiminnan sekä endokondraalisen luutumisen seurauksena ja voivat rajoittaa nivelen liikettä. Nivelrikon edetessä muutoksia tapahtuu myös muissa synoviaalinivelten osissa: nivelkapseli paksuuntuu ja nivelkalvossa

todetaan hypertrofiaa ja paikallisia tulehdusmuutoksia. Kun nivelrusto menettää kollageenisen tukirakenteensa, sen korjauskyky on hyvin rajallinen, eikä se pysty palautumaan ennalleen. (2)

Kliinisesti nivelrikko ilmenee nivelen kipuna ja jäykkyytenä sekä toimintakyvyn heikkenemisenä. Koska rustokudoksen uusiutumiskyky on rajallinen, varhainen puuttuminen rustovaurioihin on keskeistä etenemisen hidastamiseksi. (2) Tämän vuoksi rustovaurioita pyritään hoitamaan ajoissa, jotta nivelpinnan rakenne ja toiminta voidaan palauttaa mahdollisimman hyvin ja siten vähentää traumaperäisen nivelrikon kehittymisen riskiä.

4 Rustovaurioiden kirurgiset hoitomenetelmät

Nivelruston vaurioiden kirurgiset hoitomenetelmät voidaan jakaa karkeasti rustoa korjaaviin tai säilyttäviin menetelmiin sekä nivelen korvaaviin menetelmiin. Rustoa korjaavien menetelmien tavoitteena on stimuloida rustokudoksen uusiutumista tai korvata vaurioitunut kudos biologisilla siirteillä. Tällaisia menetelmiä ovat esimerkiksi mikromurtumamenetelmä, autologinen rustosolusiirre sekä rusto-luusiirre. Mikäli rustovaurio on laaja tai nivelrikko on pitkälle edennyt, voidaan hoitona käyttää nivelen osittaista tai täydellistä korvaamista tekonivelellä. (6)

4.1 Mikromurtumamenetelmä

Mikromurtumamenetelmää pidetään kultaisena standardina ja ensimmäisen linjan hoitona pienten rustovaurioiden hoidossa. Toimenpiteessä rustovaurioalue puhdistetaan ensin vaurioituneesta kudoksesta, minkä jälkeen rustonalaisen luun pintaan tehdään pieniä reikiä eli mikromurtumia siihen erityisesti suunnitellulla naskalilla. Näiden mikromurtumien kautta luuytimeä vapautuu verisoluja ja mesenkymaalisia kantasoluja, jolloin vauriokohtaan muodostuu verihyytymä. Tämä toimii väliaikaisena tukirakenteena, johon mesenkymaaliset kantasolut kiinnittyvät ja erilaistuvat, käynnistäen korjausprosessin. Tästä seuraa arvenmuodostus, jonka tuloksena syntyvä kudos on syyrustoista. Se ei vastaa ominaisuuksiltaan alkuperäistä lasirustoa, minkä vuoksi korjaustuloksen mekaaninen kestävyys voi olla heikompi erityisesti laajoilla kuormitusta kantavilla nivelpinnoilla. Menetelmän etuna on sen tekninen yksinkertaisuus, suhteellisen alhaiset kustannukset sekä se, ettei potilaalta tarvitse kerätä erillistä kudossiirrettä. Mikromurtumamenetelmä voidaan usein tehdä tähystyksessä, mikä vähentää leikkauksen invasiivisuutta ja nopeuttaa potilaan toipumista verrattuna avoleikkaukseen. (6–8)

4.2 Rusto-luusiirre

Rusto-luusiirre on kirurginen menetelmä, jossa vaurioituneen nivelen terveeltä ja vähemmän kuormitetulta nivelalueelta siirretään rusto-luu-siirteitä vauriokohtaan. Siirteet ovat sylinterinmuotoisia kudospaloja, jotka sisältävät sekä nivelrustoa että rustonalaista luuta. Toimenpiteen jälkeen vaurioalueelle muodostuu uusi nivelpinta, joka koostuu alkuperäisestä lasirustosta. Menetelmän etuna on se, että siirre sisältää valmiiksi toimivaa lasirustoa, joka kestää mekaanista kuormitusta paremmin kuin mikromurtumamenetelmässä muodostuva syyrusto. Lisäksi ruston ja luun yhtäaikainen siirto mahdollistaa hyvän mekaanisen vakauden vaurioalueella. Menetelmän rajoituksiin kuuluu kuitenkin sopivien siirrealueiden rajallinen määrä, mikä rajoittaa sen käyttöä suurissa rustovaurioissa. Lisäksi kudosta menetetään muutoin terveeltä nivelalueelta, mikä voi aiheuttaa kipua ja altistaa luovutusalueen uusille vaurioille. (9)

4.3 Autologinen rustosolusiirre

Autologinen rustosolusiirre on menetelmä, jossa potilaan omia rustosoluja käytetään rustovaurion korjaamiseen. Menetelmä soveltuu erityisesti suurempien rustovaurioiden hoitoon. Toimenpide toteutetaan yleensä kaksivaiheisena. Ensimmäisessä vaiheessa potilaalta otetaan pieni rustonäyte terveeltä nivelalueelta, jonka jälkeen rustosolut eristetään ja kasvatetaan soluviljelmässä laboratoriossa. Toisessa vaiheessa kasvatetut solut siirretään rustovaurioalueelle avoleikkauksessa, jossa ne peitetään esimerkiksi sääriluun pinnasta otetulla luukalvolla. Solujen tarkoituksena on muodostaa uutta rustokudosta ja palauttaa nivelpinnan rakenne. Menetelmän etuna on sen kyky tuottaa lasirustoa muistuttavaa kudosta, mikä voi johtaa parempiin pitkän aikavälin tuloksiin verrattuna esimerkiksi mikromurtumamenetelmään. Haasteina on kuitenkin toimenpiteen monivaiheisuus, korkeat kustannukset sekä solujen viljelyyn liittyvät tekniset vaatimukset. Lisäksi osa soluista voi menettää rustosoluille tyypillisiä ominaisuuksia soluviljelyn aikana, mikä voi vaikuttaa hoidon lopputulokseen. (6,7)

4.4 Tekonivelleikkaus

Tekonivelleikkaus tarkoittaa nivelen osittaista tai täydellistä korvaamista keinotekoisella proteesilla. Menetelmää käytetään yleensä pitkälle edenneessä nivelrikossa tai tilanteissa, joissa muut ruston korjausmenetelmät eivät enää ole tehokkaita. Leikkauksessa vaurioitunut nivelpinta, sekä osa ympäröivästä luusta poistetaan ja korvataan keinotekoisella proteesilla, joka valmistetaan tyypillisesti metallista, polymeeristä tai keraamisesta materiaalista. Tekonivelleikkauksen merkittävin etu on potilaan toimintakyvyn palautuminen ja tehokas kivun lievittyminen, erityisesti vaikeassa

nivelrikossa. Menetelmä on laajasti käytössä ja sen kliiniset tulokset ovat hyvin dokumentoituja. Haasteita ovat kuitenkin proteesien rajallinen käyttöikä sekä mahdolliset komplikaatiot, kuten infektio, sekä proteesin löystyminen tai kuluminen. Erityisesti nuoremmilla potilailla proteesin käyttöikä voi olla ongelma, sillä proteesi saattaa vaatia uusintaleikkauksen vuosien kuluessa. (10)

5 Hydrogeelit rustokudoksen korjauksessa

5.1 Rakenne ja keskeiset ominaisuudet

Hydrogeelit koostuvat kolmiulotteisista ristosilloitetuista polymeeriverkoista, jotka kykenevät sitomaan suuria määriä vettä säilyttäen samalla verkostorakenteensa (11). Vedensitomiskyky perustuu polymeeriverkoston polaaristen hydrofiilisten ryhmien, kuten esimerkiksi $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$ ja $-\text{CONH}_2$ -ryhmien, kykyyn muodostaa vetysidoksia veden kanssa (21). Polymeeriverkon ristosidokset säätelevät veden imeytymistä, auttavat ylläpitämään verkostorakennetta paisuneessa tilassa, sekä vaikuttavat hydrogeelin ja kudoksen välisiin vuorovaikutuksiin (21,22).

Rustokudoksen korjaamisessa käytettäviltä hydrogeeleiltä edellytetään erityisesti sopivia mekaanisia ja biologisia ominaisuuksia. Nivelrusto altistuu jatkuvalla puristuskormitukselle, minkä vuoksi hydrogeelin tulee kestää mekaanista rasitusta ja jäljitellä ruston viskoelastisia ominaisuuksia. Bioyhteesopivuus on keskeinen vaatimus, sillä hydrogeelin tulee muodostaa rustosoluille kolmiulotteinen mikroympäristö, joka tukee niiden normaalia toimintaa ilman merkittävää tulehdusreaktiota (23). Lisäksi hydrogeelin huokoinen ja vettä läpäisevä rakenne mahdollistaa ravinteiden, hapen ja aineenvaihduntatuotteiden diffuusion, mikä on kriittinen ominaisuus ruston verisuonettomassa ympäristössä (12).

Hydrogeelien bioaktiivisuutta, eli niiden kykyä vaikuttaa solujen toimintaan, voidaan lisätä muokkaamalla niiden kemiallista koostumusta tai lisäämällä niihin soluja ja kasvutekijöitä. Tällöin hydrogeeli ei ole pelkästään passiivinen kolmiulotteinen tukirakenne, vaan se voi edistää solujen kiinnittymistä, lisääntymistä ja erilaistumista sekä stimuloida soluväliaineen, kuten kollageenin ja proteoglykaanien, synteesiä. Kasvutekijät voivat lisäksi ohjata solujen välistä signalointia ja edistää rustokudoksen uudismuodostusta (13,14). Myös hallittu biohajoavuus on tärkeä ominaisuus, joka mahdollistaa materiaalin asteittaisen korvautumisen uudella rustokudoksella ilman pysyvää vierasainereaktiota (24).

5.2 Toimintamekanismit ruston korjauksessa

Edellä kuvattiin hydrogeelien keskeiset rakenteelliset ja toiminnalliset ominaisuudet yleisellä tasolla. Tässä luvussa tarkastellaan näiden ominaisuuksien merkitystä yksityiskohtaisemmin rustokudoksen korjaamisessa mekaanisesta, biologisesta ja biokemiallisesta näkökulmasta.

Rustokudos on kuormitusta kantava kudokseksi, joten korvaavan materiaalin mekaaniset ominaisuudet ovat keskeisiä. Hydrogeelit voivat täyttää rustovaurioalueen ja mukautua ympäristön muotoon, erityisesti kun niitä käytetään injektointina matriiseina. Niiden elastisuus ja viskoelastiset ominaisuudet mahdollistavat kuormituksen jakautumisen ympäröivään kudokseen. Hydrogeelien tulee mahdollistaa solujen tunkeutuminen kudokseen, sekä yhdistyä ympäröivään rustoon ja rustonalaiseen luuhun, jotta ne tukevat uudelleen muodostuvaa kudosta. (12)

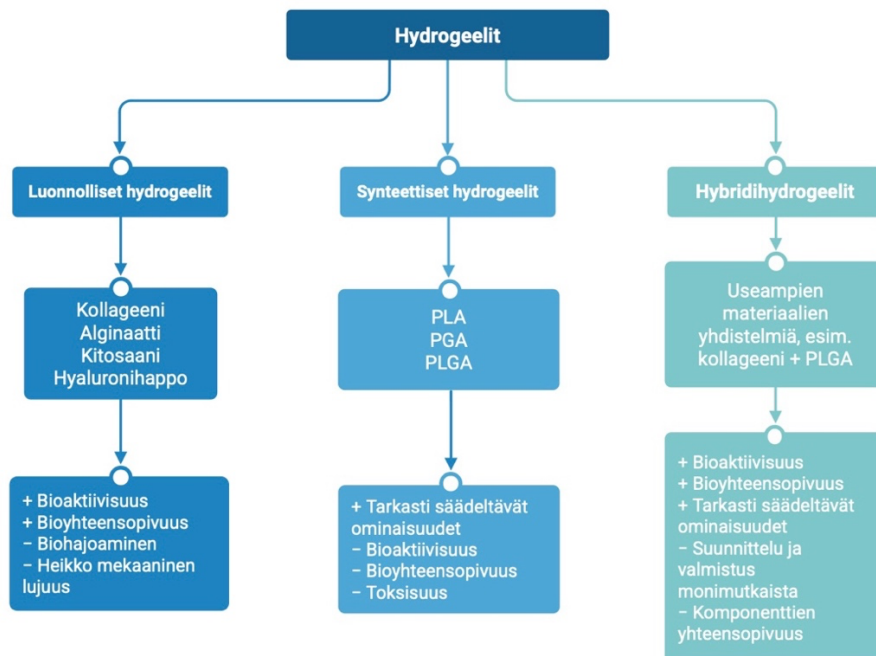
Hydrogeelien merkitys rustokudoksen korjaamisessa ei rajoitu pelkästään mekaaniseen tukeen, vaan ne vaikuttavat myös solujen toimintaan ja käyttäytymiseen. Verrattuna perinteisiin kaksisolotteisiin viljelyalustoihin hydrogeelit mahdollistavat solujen kapseloinnin verkostomaiseen, vesipitoiseen rakenteeseen, joka muistuttaa ruston luonnollista rakennetta. On osoitettu, että kaksisolotteisissa soluviljelyssä rustosolut menettävät rustospesifisen fenotyypinsä, mutta säilyttävät tai palauttavat sen kolmiolotteisessa ympäristössä (25). Vastaavasti myös mesenkymaalisten kantasolujen erilaistuminen tehostuu hydrogeelimatriiseissa verrattuna kaksisolotteiseen viljelyalustaan (26). Kolmiolotteisessa ympäristössä rustosolut ja mesenkymaaliset kantasolut säilyttävät pyöreän morfologian, joka on tyypillinen kondrosyyttifenotyypille eli rustosoluille ominaiselle geenien ilmentymiselle ja toiminnalle. Tämä edistää rustospesifisten geenien, kuten tyypin 2 kollageenin ja aggregaation, ilmentymistä sekä soluväliaineen muodostumista (26,27).

Hydrogeelit eivät kuitenkaan toimi vain solujen fyysisenä tukena, vaan ne voivat myös biokemiallisten signaalien kautta ohjata niiden käyttäytymistä, mikä on erityisen tärkeää rustokudoksen uusiutumisessa. Ne voivat toimia kasvutekijöiden kantajina, kuten TGF- β ja IGF-1, jotka ohjaavat rustosolujen ja mesenkymaalisten kantasolujen erilaistumista rustokudokseksi. Kasvutekijöiden hallittu vapautuminen mahdollistaa sen, että signaali on paikallinen ja pitkäkestoinen, mikä voi tehostaa soluväliaineen muodostusta. (12) Esimerkiksi hydrogeelipohjaisesta järjestelmästä hallitusti vapautuvien TGF- β ja IGF-1 kasvutekijöiden on osoitettu lisäävän rustosolujen jakautumista ja glykosaminoglykaanien tuotantoa *in vitro* -olosuhteissa (12).

Tulehdusta hillitseviä aineita sisältävät hydrogeelit voivat lievittää paikallista tulehdusreaktiota, joka tyypillisesti estää ruston tehokasta uusiutumista. Nämä hydrogeelit voivat sisältää esimerkiksi lääkaineita, kuten kortikosteroideja, bioaktiivisia yhdisteitä, kuten tanniinihappoa, tai biologisia signaalimolekyylejä, jotka vaikuttavat tulehdusreaktioon (28,29). Nämä komponentit vähentävät tulehdusta edistävien sytokiinien, kuten interleukiini-1beetan ja tuumorinekroositekijä alfan, ilmentymistä sekä voivat ohjata immuunisolujen, erityisesti makrofagien, aktivaatiota kuduskorjausta edistävään suuntaan (30). Tämä on keskeistä, sillä rustokudos ei kykene uusiutumaan tehokkaasti tulehduksen ollessa aktiivinen.

5.3 Luokittelu ja sovellukset

Hydrogeelit voidaan luokitella usealla eri tavalla riippuen niiden ominaisuuksista ja käyttötarkoituksesta. Luokittelu voi perustua esimerkiksi niiden annostelutapaan tai muotoon (esim. injektoidut tai implantit), valmistuksessa käytettyyn polymeerimateriaaliin tai sen ristisilloitusmenetelmään. Tässä luvussa hydrogeelejä tarkastellaan polymeerimateriaalin perusteella, sillä se määrittää materiaalin mekaaniset ja biologiset ominaisuudet sekä soveltuvuuden rustokudoksen korjaamiseen (15). Hydrogeelien luokittelu, keskeiset esimerkkimateriaalit sekä niiden edut ja haasteet on esitetty kuvassa 2.



Kuva 2. Hydrogeelien luokittelu polymeerimateriaalien mukaan luonnollisiin, synteettisiin ja hybridihydrogeeleihin, sekä niiden esimerkkimateriaalit, edut ja haasteet. Kuva tehty BioRenderillä.

5.3.1 Luonnolliset hydrogeelit

Luonnolliset hydrogeelit ovat peräisin biologisista lähteistä ja niitä voidaan valmistaa proteiinipohjaisista materiaaleista, kuten esimerkiksi gelatiinista, kollageenista ja fibrinistä tai polysakkaridipohjaisista materiaaleista, kuten hyaluronihaposta, kondroitiinisulfaattista, alginaatista tai kitosaanista (16). Alkuperänsä ansiosta luonnolliset hydrogeelit ovat luontaisesti bioaktiivisia ja bioyhteensopivia ruston soluväliaineen kanssa eikä niillä ole merkittäviä toksisia vaikutuksia. Näiden ominaisuuksien ansiosta ne voivat tukea solujen kiinnittymistä, jakautumista ja erilaistumista (12).

Luonnollisten hydrogeelien haasteena on kuitenkin niiden heikko mekaaninen lujuus ja suhteellisen nopea biohajoavuus, mikä rajoittaa niiden käyttöä kuormitetussa nivelrustossa. Suorituskyvyn parantamiseksi luonnollisten hydrogeelien valmistuksessa voidaankin käyttää erilaisia strategioita, kuten kemiallista ristisilloitusta, yhdistää lujittavia materiaaleja, tai bioaktiivisten molekyylien lisäämistä. Näillä lähestymistavoilla voidaan parantaa hydrogeelien mekaanisia ja biologisia ominaisuuksia, mutta kuitenkin säilyttää niiden luonnollinen bioyhteensopivuus. (31)

Luonnollisia hydrogeelejä on tutkittu laajasti rustokudoksen korjaamisessa. Esimerkiksi alginaatti- ja hyaluronihappopohjaisia hydrogeelejä on käytetty mesenkymaalisten kantasolujen kuljettamiseen rustovaurioalueelle ja osoitettu, että molemmat materiaalit voivat tukea mesenkymaalisten kantasolujen kondrogeenistä erilaistumista sekä ruston soluväliaineen muodostumista. (32,33) Hyaluronihappopohjaisia hydrogeelejä on lisäksi kehitetty ja tutkittu injektoitavina materiaaleina rustovaurioiden korjaamiseen, mikä mahdollistaa niiden käytön minimaalisesti invasiivisissa toimenpiteissä, helpottaa annostelua ja parantaa sen mukautumista vaurioalueen muotoon verrattuna implantoitaviin hydrogeeleihin (12).

5.3.2 Synteettiset hydrogeelit

Synteettiset hydrogeelit valmistetaan keino-tekaisista polymeereistä, kuten esimerkiksi polylaktidista (PLA), poly(laktidi-ko-glykolidista) (PLGA) ja polyglykolidista (PGA). Synteettisten hydrogeelien etuna on niiden tarkasti säädeltävät ominaisuudet, kuten molekyyllipaino, hajoamisnopeus ja mekaaninen lujuus, minkä ansiosta niitä voidaan räätälöidä erilaisiin sovelluksiin. Näiden ominaisuuksien ansiosta synteettiset hydrogeelit ovat hyvin hallittavia ja ominaisuuksiltaan toistettavia materiaaleja, joiden avulla on mahdollista optimoida myös mekaanisia ominaisuuksia. (16)

Synteettisten hydrogeelien haasteena on kuitenkin niiden usein heikompi bioaktiivisuus ja bioyhteensopivuus verrattuna luonnollisiin hydrogeeleihin. Osa materiaaleista voi aiheuttaa tulehdusreaktioita tai toksisia vaikutuksia, erityisesti niiden hajoamistuotteiden seurauksena. Esimerkiksi niiden happamat hajoamistuotteet voivat muuttaa paikallista pH:ta, mikä voi heikentää solujen toimintaa. Lisäksi synteettiset polymeerit saattavat integroitua heikommin kuin luonnolliset polymeerit ympäröivään kudokseen, mikä voi rajoittaa niiden käyttöä rustokudoksen korjaamisessa. (16)

Luonnollisten ja synteettisten hydrogeelien ominaisuudet täydentävät toisiaan rustokudoksen korjaamisessa: luonnolliset hydrogeelit tarjoavat hyvän bioaktiivisuuden, kun taas synteettiset hydrogeelit mahdollistavat paremmat mekaaniset ominaisuudet. Tämän vuoksi viimeaikaisessa tutkimuksessa on siirrytty kehittämään hybridihydrogeelejä, joissa yhdistyvät molempien materiaaliluokkien edulliset ominaisuudet. (34,35)

5.3.3 Hybridihydrogeelit

Hybridihydrogeelit ovat useampien materiaalien yhdistelmiä ja voivat koostua sekä luonnollisista että synteettisistä polymeereistä. Tyypillisesti niissä yhdistellään esimerkiksi luonnollisia polymeerejä, kuten kollageenia tai hyaluronihappoa, synteettisiin polymeereihin, kuten esimerkiksi PLGA:han. (17) Tällaisen yhdistelmän tavoitteena on hyödyntää luonnollisten hydrogeelien bioaktiivisuutta ja bioyhteensopivuutta sekä synteettisten hydrogeelien hyviä ominaisuuksia ja säädeltävyyttä. Näiden ominaisuuksien ansiosta hybridihydrogeelit voivat muodostaa soluille suotuisan mikroympäristön samalla kun ne kestävät paremmin mekaanista kuormitusta, mikä tekee niistä lupaavia materiaaleja rustokudoksen korjaamiseen.

Hybridihydrogeelien haasteena on niiden suunnittelun ja valmistuksen monimutkaisuus verrattuna yksikomponenttisiin hydrogeeleihin. Lisäksi eri komponenttien yhteensopivuus ja hajoamiskäyttäytyminen voivat vaikuttaa materiaalin toimintaan *in vivo* -olosuhteissa. Näistä haasteista huolimatta niiden avulla pyritään optimoimaan sekä solujen toiminta että materiaalin mekaaninen suorituskyky. (16,17)

Hybridihydrogeelien potentiaalia on tutkittu prekliinisissä tutkimuksissa. Esimerkiksi on kehitetty hybridinen rusto-luurakenne, jossa hybridigeeliosa on yhdistetty biohajoavaan magnesiumrakenneeseen. Tällainen niin sanottu pehmeä-jäykkä yhdistelmä rakenne paransi sekä

rusto- että luukudoksen muodostumista kanimallissa ja jäljitteli paremmin luonnollisen kudoksen mekaanisia ominaisuuksia verrattuna perinteisiin yksikomponenttisiin rakenteisiin. (35) Tulokset perustuvat kuitenkin prekliinisiin tutkimuksiin, eikä vastaavien ratkaisujen kliinistä merkitystä ja pitkäaikaista toimivuutta ole vielä osoitettu.

6 Hydrogeelit kirurgisten hoitomenetelmien tukena

Luvussa 3 esiteltiin nykyisiä rustovaurioiden kirurgisia hoitomenetelmiä, kuten mikromurtumamenetelmä, autologinen rustosolusiirre, rusto-luusiirre ja tekonivelleikkaukset. Näiden menetelmien soveltuvuus ja rajoitteet vaihtelevat muun muassa vaurioiden koon, potilaan iän ja korjattavan kudoksen laadun mukaan. Tässä luvussa tarkastellaan, kuinka hydrogeelit voisivat täydentää tai tukea näitä hoitomuotoja. Painopiste on erityisesti niiden potentiaalissa edistää kudoksen uudelleenmuodostusta, parantaa solujen elinkelpoisuutta sekä tukea soluväliaineen muodostusta. Taulukko 2 kokoaa yhteen rustovaurioiden kirurgiset hoitomenetelmät ja niihin liittyvät haasteet. Lisäksi siinä esitellään hydrogeelit hoitomenetelmien tukena sekä niiden keskeiset hyödyt. Taulukossa tarkastellaan myös hydrogeelejä itsenäisenä hoitomuotona.

6.1 Hydrogeelit mikromurtumamenetelmän tukena

Mikromurtumamenetelmän merkittävin rajoite on se, että muodostuva syyrusto ei kestä mekaanista kuormitusta yhtä hyvin kuin nivelpinnan alkuperäinen lasirusto, minkä vuoksi hoitotulosten pitkäaikainen kestävyys voi olla rajallinen erityisesti painoa kantavilla nivelpinnoilla (6). Hydrogeelit ovat tässä yhteydessä lupaavia, sillä ne voivat muodostaa vaurioalueelle kolmiulotteisen, soluväliaineen kaltaisen mikroympäristön sekä toimia solujen ja kasvutekijöiden kantajina. Näin voidaan edistää rustosolujen kondrogeenistä erilaistumista ja soluväliaineen muodostumista sekä mahdollisesti parantaa korjauskudoksen mekaanisia ominaisuuksia. (12)

Mikromurtumamenetelmän biologisia rajoitteita on pyritty lieventämään yhdistämällä siihen hydrogeelipohjaisia lisähoitoja (36). Esimerkkinä tästä on polyetyleeniglykolipohjainen ChonDux™ -hydrogeelijärjestelmä, joka toimii mikromurtuman tukena muodostamalla vaurioalueelle kolmiulotteisen matriisin. Tämä rakenne auttaa keräämään ja vakauttamaan luuytimeistä vapautuvia verisoluja sekä hyytymän muodostumista edistäviä komponentteja, kuten fibriiniä, verihiutaleita ja kasvutekijöitä, mikä voi edistää rustokudoksen muodostumista. Kliinisissä tutkimuksissa, jossa potilaita seurattiin kahden vuoden ajan, ChonDuxin käytön on raportoitu parantavan rustovaurion

täyttymistä ja kudoksen laatua verrattuna pelkkään mikromurtumamenetelmään, mikä viittaa sen potentiaaliin mikromurtumamenetelmää täydentävänä hoitona. (35)

6.2 Hydrogeelit rusto-luusiirteen tukena

Rusto-luusiirteen keskeisiä rajoitteita ovat siirteen ja ympäröivän kudoksen puutteellinen kiinnittyminen sekä rajallinen siirremateriaalin saatavuus, mikä voi heikentää hoitotuloksen pitkäaikaista kestävyyttä (9). Näiden haasteiden ratkaisemiseksi hydrogeelejä on tutkittu toimenpiteen tukena parantamaan kudoksen kiinnittymistä ja uudelleenmuodostusta (38).

Tätä lähestymistapaa on tutkittu prekliinisissä malleissa. Kanimallissa ultrapuhdistetun alginaattihydrogeelin (engl. ultrapurified alginate, UPAL) käyttö rusto-luusiirteen yhteydessä paransi rustovaurion korjausta verrattuna pelkkään siirteeseen (39). Tutkimuksessa siirteen ympärille jäävä rako täytettiin UPAL-geelillä, mikä edisti rustokudoksen muodostumista ja suojasi siirteen rustoa estämättä rustonalaisen luun korjausta. Tulokset viittaavat siihen, että UPAL-hydrogeeli voisi mahdollisesti vähentää tarvittavien siirteiden määrää ja kokoa ja siten pienentää luovutusalueeseen kohdistuvia haittoja. (39)

Hydrogeelien mahdollisuuksia rusto-luusiirteen rinnalla on tutkittu myös kliinisessä kontekstissa. Synteettistä polyvinyylialkoholipohjaista Cartiva™-implanttia koskevassa satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa sitä verrattiin rusto-luusiirteeseen, saavutettiin 24 kuukauden seurannassa vertailukelpoiset kliiniset hoitotulokset. Niitä arvioitiin muun muassa kivun, toimintakyvyn ja nivelen liikkuvuuden perusteella. Lisäksi hydrogeeli osoittautui turvalliseksi ja säilytti nivelen toiminnan koko seuranta-ajan. Tulokset viittaavat siihen, että hydrogeelipohjainen implantti voi valikoiduilla potilailla toimia varteenotettavana vaihtoehtona perinteiselle rusto-luusiirteelle. (38)

6.3 Hydrogeelit autologisen rustosolusiirteen tukena

Autologisen rustosolusiirteen haasteena on solujen epätasainen jakautuminen ja rustomaisen soluväliaineen heikko muodostuminen (7). Erityisesti toimenpiteen toisessa vaiheessa luukalvon käyttöön liittyy rajoitteita, sillä se voi aiheuttaa komplikaatioita, kuten siirteen kasvua, kalkkeutumista ja irtoamista, jolloin solut voivat vuotaa vaurioalueelta ennen uudiskudoksen muodostumista. Mikäli vauriota ympäröivä rustoreuna ei ole riittävä, luukalvon kiinnittäminen voi olla haastavaa, mikä heikentää uuden kudoksen muodostumista. Lisäksi luukalvon kerääminen vaatii

laajemman kirurgisen toimenpiteen, mikä voi lisätä leikkauksen kestoa, leikkauksen jälkeistä kipua ja komplikaatioriskiä. (40)

Hydrogeelit voisivat täydentää autologista rustosolusiiirrettä muodostamalla soluille kolmiulotteisen matriisin. Esimerkkinä kaupallisesta ratkaisusta on CaReS[®] -hydrogeeli, joka koostuu tyypin 1 kollageenigeelistä, johon rustosolut kapseloidaan ennen implantointia, jolloin luukalvoa ei tarvita solujen paikallaan pitämiseksi. Kliinisessä tutkimuksessa CaReS osoittautui turvalliseksi ja tehokkaaksi täysmittaisten rustovaurioiden hoidossa, ja viiden vuoden seurannassa osoitettiin, että hoidetut alueet olivat säilyttäneet lasiruston kaltaisen rakenteen ja toiminnan. (40)

6.4 Hydrogeelit tekonivelleikkauksen tukena

Tekonivelleikkaus on tehokas hoitomenetelmä pitkälle edenneessä nivelrikossa, mutta siihen liittyy useita rajoitteita, kuten proteesin rajallinen käyttöikä, mahdollinen löystyminen sekä infektioriski (10). Tekonivelkirurgiassa hydrogeelien käyttö on toistaiseksi kuitenkin rajallisempaa kuin muissa rustovaurioiden hoitomenetelmissä, mutta niitä on tutkittu tekonivelleikkauksen tukena erityisesti implantin kiinnittymisen parantamiseksi ja komplikaatioiden vähentämiseksi. Hydrogeelejä voidaan hyödyntää esimerkiksi implantin pinnoitteina tai rajapintamateriaaleina, joissa ne edistävät luumimplantti-kiinnittymistä ja toimivat kasvutekijöiden ja lääkeaineiden kantajina. Näin voidaan parantaa kudoksen ja tekonivelen välistä kiinnittymistä ja mahdollisesti vähentää mekaanista löystymistä pitkällä aikavälillä. (41)

Tekonivelkirurgian keskeisiä komplikaatioita ovat implanttiin liittyvät infektiot, joiden ehkäisy on haastavaa systeemisen antibioottilääkityksen rajallisen tehokkuuden ja haittavaikutusten vuoksi (42). Tämän ongelman ratkaisemiseksi on kehitetty antibakteerisia hydrogeelipohjaisia pinnoitteita, kuten esimerkiksi DAC[®] (Defensive Antibacterial Coating), joka voidaan levittää implantin päälle ennen sen asettamista paikalleen. DAC on hyaluronihappopohjainen hydrogeeli, johon voidaan lisätä antibiootteja paikallista vapautumista varten. Tämän ansiosta voidaan saavuttaa korkea lääkeainepitoisuus suoraan implantin ympärille ilman merkittävää systeemistä vaikutusta. Tutkimusten perusteella DAC voi vähentää bakteerien kiinnittymistä implantin pintaan ja biofilmin muodostusta, mikä on keskeinen tekijä proteesi-infektioiden synnyssä. (43)

6.5 Hydrogeeli itsenäisenä hoitomuotona

Hydrogeelejä on tutkittu myös itsenäisinä hoitomuotoina ilman perinteisiä kirurgisia menetelmiä. Esimerkkinä tästä on Cartistem[®], joka koostuu hyaluronihappopohjaisesta hydrogeelistä ja allogeenisistä napanuoraverestä eristetyistä mesenkymaalisista kantasoluista. Hoitoa käytetään erityisesti täysipaksuisten rustovaurioiden hoitoon ja sen tavoitteena on edistää rustokudoksen uusiutumista vaurioalueella. Pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa Cartistemin on osoitettu olevan turvallinen ja kykenevän tuottamaan lasirustoa muistuttavaa kudosta sekä parantamaan potilaiden toimintakykyä. (36,44) Tämä viittaa siihen, että tietyt hydrogeelipohjaiset ratkaisut voivat tulevaisuudessa olla vaihtoehto perinteisille kirurgisille korjausmenetelmille, vaikka laajempi kliininen näyttö on edelleen tarpeen. On kuitenkin huomioitava, että kyseessä on kantasolupohjainen hoitomuoto, johon voi liittyä korkeampia kustannuksia ja tiukempaa sääntelyä verrattuna perinteisiin menetelmiin.

Taulukko 2. Yhteenveto rustovaurioiden kirurgisista hoitomenetelmistä, niihin liittyvistä keskeisistä haasteista, esimerkkejä hydrogeeleistä, joita voidaan hyödyntää menetelmien tukena, sekä niiden hyödyt rustokudoksen korjaamisessa. Lisäksi taulukossa esitetään hydrogeeli itsenäisenä hoitomuotona.

Menetelmä	Haasteet	Esimerkki hydrogeeli	Hyödyt
Mikromurtumamenetelmä	Syyruston muodostuminen	ChonDux™	<ul style="list-style-type: none"> • Vapautuvien solujen ja hyytymäkomponenttien tuki • Muodostuvan korjauskudoksen laatu parantui verrattuna pelkkään mikromurtumamenetelmään
Rusto-luusiirre	Siirteen luovutusalueen haitat	Ultrapuhdistettu alginaattihydrogeeli (UPAL)	<ul style="list-style-type: none"> • Tehosti rustokudoksen korjausta • Voi vähentää tarvittavien siirteiden kokoa
Autologinen rustosolusiirre	Rustosolujen epätasainen jakautuminen	CaReS®	<ul style="list-style-type: none"> • Rustosolujen kapselointi hydrogeeliin ennen siirtoa • Ei tarvita luukalvoa
Tekonivelkirurgia	Infektioriski	DAC®	<ul style="list-style-type: none"> • Antibioottien paikallinen vapautuminen • Vältetään antibioottien systeemiset haittavaikutukset
Hydrogeeli itsenäisenä hoitomuotona	Saatavuus, sääntely, korkeat kustannukset	Cartistem®	<ul style="list-style-type: none"> • Käyttöaiheena täysipaksuiset rustovauriot • Muodostuu lasirustoa muistuttavaa kudosta

7 Tulevaisuuden kehityssuunnat

Hydrogeelien tulevaisuuden kehityssuunnat painottuvat yhä funktionaalisempien ja mukautuvimpien materiaalien kehittämiseen. Erityisesti tutkimuksessa on viime vuosina keskitytty hydrogeeleihin, jotka kykenevät aktiivisesti reagoimaan ympäristön muutoksiin tai palauttamaan rakenteensa mekaanisen vaurion jälkeen. Tässä luvussa tarkastellaan ärsykeisiin reagoivia sekä itseparantuvia hydrogeelejä rustokudoksen korjaamisen tulevaisuuden kehityssuuntina.

7.1 Ärsykeisiin reagoivat hydrogeelit

Ärsykeisiin reagoivat hydrogeelit edustavat lupaavaa kehityssuuntaa rustokudoksen korjaamisessa, sillä ne mahdollistavat materiaalin mukautumisen nivelen dynaamisiin olosuhteisiin (45,46). Tällaiset hydrogeelit voivat muuttaa ominaisuuksiaan erilaisten ärsykkeiden seurauksena esimerkiksi pH:n, lämpötilan tai mekaanisen kuormituksen vaikutuksesta, mikä voi mahdollistaa esimerkiksi oikea-aikaisen lääkeaineiden vapautumisen ja kudoksen uusiutumisen ohjauksen (45).

Yksi keskeisistä sovelluksista on pH-herkkien hydrogeelien käyttö, joissa materiaalin turpoaminen tai kutistuminen mahdollistaa bioaktiivisten aineiden vapautumisen hydrogeelistä kudokseen (47). Vastaavasti lämpötilaherkkien hydrogeelien kyky muuttaa liuoksesta geeliksi kehon lämpötilassa mahdollistaa niiden injektoitavuuden ja minimoi invasiivisuuden (48). Lisäksi mekaanisesti reagoivat hydrogeelit voivat vapauttaa kasvutekijöitä, kuten TGF- β :aa, vasteena kuormitukselle, mikä edistää rustosolujen toimintaa ja täten uuden rustokudoksen muodostumista juuri kuormitetuilla alueilla (17).

Vaikka ärsykeisiin reagoivilla hydrogeeleillä on huomattavaa potentiaalia rustokudoksen korjaamisessa, niiden monimutkaisuus asettaa haasteita suunnittelussa, valmistuksessa ja kliinisissä sovelluksissa (17). Tulevaisuudessa tutkimus keskittyy todennäköisesti hydrogeelien herkkyyden ja spesifisyyden parantamiseen sekä niiden yhdistämiseen muihin teknologioihin, kuten nanoteknologiaan ja geeniterapiaan, mikä voi mahdollistaa entistä tehokkaammat ja yksilöllisemmät hoitomuodot rustovaurioihin (17,49).

7.2 Itseparantuvat hydrogeelit

Ärsykeisiin reagoivien hydrogeelien lisäksi tutkimuksessa on viime vuosina kiinnitetty yhä enemmän huomiota itseparantuviin hydrogeeleihin, jotka kykenevät palauttamaan rakenteensa

mekaanisen vaurion jälkeen (50). Tämä perustuu hydrogeeliverkostossa oleviin dynaamisiin kovalenttisiin ja ei-kovalenttisiin vuorovaikutuksiin, jotka uudelleen sitoutuessaan mahdollistavat materiaalin autonomisen korjautumisen (51).

Aiemmin kappaleessa 5 esiteltiin perinteisiin hydrogeeleihin verrattuna itseparantuvilla hydrogeeleillä on parempi kestävyys, mukautuvuus ja muovautuvuus (50,52). Rustokudoksen korjauksessa itseparantuvien hydrogeelien etuna on niiden kyky säilyttää rakenne ja biologinen toimivuus myös toistuvan rasituksen aikana. Lisäksi niiden mekaanisia ominaisuuksia ja bioaktiivisten aineiden vapautumista voidaan säädellä käyttökohteen mukaan, minkä vuoksi niitä pidetään potentiaalisina materiaaleina pitkäaikaisiin rustovaurioiden hoitoihin ja kudosteknologisiin sovelluksiin. (52,53)

Itseparantuvien hydrogeelien kehitykseen liittyy edelleen haasteita erityisesti mekaanisen kestävyuden ja itseparantumiskyvyn tasapainottamisessa, sillä dynaamisten sidosten käyttö saattaa heikentää materiaalin mekaanisia ominaisuuksia ja siten rajoittaa niiden soveltuvuutta rustokudoksen korjaamiseen (17). Tulevaisuuden tutkimuksessa keskitytäänkin esimerkiksi tekoälyavusteiseen materiaalien optimointiin sekä itseparantuvien hydrogeelien yhdistämiseen nanomateriaaleihin, joiden avulla voidaan parantaa hydrogeelien itseparantumiskykyä, mekaanista kestävyyttä ja suorituskykyä (54,55).

8 Johtopäätökset

Nivelrustovaurioiden hoito on haastavaa rustokudoksen heikon uusiutumiskyvyn vuoksi. Nivelruston verisuonettomuus, vähäinen solumäärä ja pitkälle erilaistuneiden rustosolujen rajallinen jakautumiskyky heikentävät kudoksen luonnollista korjautumista (5,19). Hoitamattomana rustovaurio voi muuttaa nivelen kuormitusolosuhteita, kiihdyttää soluväliaineen hajoamista ja altistaa traumaperäisen nivelrikon kehittymiselle (1,2). Tämän vuoksi rustovaurioiden varhainen ja tehokas hoito on keskeistä nivelen rakenteen ja toimintakyvyn säilyttämiseksi.

Nykyiset kirurgiset hoitomenetelmät voivat lievittää oireita ja parantaa toimintakykyä, mutta ne eivät aina palauta nivelen alkuperäistä lasirustoa vastaavaa kudosta. Pienempiin rustovaurioiden hoitoon tarkoitetun mikromurtumamenetelmän rajoitteena on syyrustoisen korjauskudoksen heikompi mekaaninen kestävyys (6–8). Tarkkarajaisten rustovaurioiden hoitoon tarkoitetun rusto-luusiirteen haasteena taas on siirremateriaalin rajallinen saatavuus sekä luovutusalueen komplikaatoriski (9). Syvien rustovaurioiden hoitoon tarkoitettu autologinen rustosolusiirre voi tuottaa lasirustoa muistuttavaa kudosta, mutta menetelmä on teknisesti vaativa, kallis ja monivaiheinen (6,7). Tekonivelleikkaus puolestaan on tehokas pitkälle edenneessä nivelrikossa, mutta se ei ole ensisijainen ratkaisu nuorille tai paikallisista rustovaurioista kärsiville potilaille proteesin käyttöiän ja erilaisten komplikaatoriskien vuoksi (10).

Hydrogeelit voivat auttaa ratkaisemaan näitä rajoitteita. Niiden vesipitoinen ja kolmiulotteinen rakenne muistuttaa ruston soluväliainetta ja voi tukea rustosolujen sekä mesenkymaalisten kantasolujen elinkykyä, erilaistumista ja soluväliaineen muodostusta (12,25–27). Lisäksi hydrogeelit voivat toimia kasvutekijöiden, lääkeaineiden ja solujen kantajina, jolloin ne voivat ohjata kudoksen uudismuodostusta paikallisesti ja pitkäkestoisesti (12–14). Hydrogeelien käyttö mikromurtumamenetelmän, rusto-luusiirteen ja autologisen rustosolusiirteen tukena voi parantaa solujen pysymistä vaurioalueella, edistää kudoksen kiinnittymistä ja tukea laadukkaamman korjauskudoksen muodostumista (37,39,40).

Hydrogeelien kliininen merkitys on kuitenkin vielä osittain kehittymässä. Vaikka tietyistä hydrogeelipohjaisista ratkaisuista, kuten ChonDux-, CaReS-, Cartiva- ja Cartistem-järjestelmistä, on saatu lupaavia tutkimustuloksia, laajempi ja pitkäaikainen kliininen näyttö on edelleen tarpeen (36–38,40,44). Erityisesti hydrogeelien mekaanisen kestävyuden, biohajoavuuden, kudokseen kiinnittymisen ja turvallisuuden optimointi on ratkaisevaa, jotta ne voisivat toimia luotettavasti

kuormitetussa nivelrustossa. Luonnolliset hydrogeelit tarjoavat hyvän bioaktiivisuuden, mutta niiden mekaaninen lujuus voi olla rajallinen, kun taas synteettiset hydrogeelit ovat paremmin säädeltävissä, mutta usein vähemmän biologisesti aktiivisia (16,31). Hybridihydrogeelit pyrkivät yhdistämään näiden materiaalien edut, mutta niiden suunnittelu ja valmistus ovat monimutkaisempia (17,34,35).

Tulevaisuudessa hydrogeelien kehitys näyttää suuntautuvan kohti entistä älykkäämpiä ja toiminnallisempia materiaaleja. Ärsykkeisiin reagoivat hydrogeelit voivat mahdollistaa lääkeaineiden tai kasvutekijöiden vapautumisen esimerkiksi pH:n, lämpötilan tai mekaanisen kuormituksen perusteella (45–48). Itseparantuvat hydrogeelit puolestaan voivat parantaa materiaalin kestävyyttä toistuvassa mekaanisessa rasituksessa, mikä on erityisen tärkeää nivelruston kaltaisessa kuormitusta kantavassa kudoksessa (50–53). Näiden materiaalien kehittäminen voi tulevaisuudessa mahdollistaa yksilöllisempiä, pitkäkestoisempia ja biologisesti aktiivisempia hoitomuotoja rustovaurioihin.

Yhteenvetona voidaan todeta, että hydrogeelit eivät vielä korvaa kaikkia nykyisiä rustovaurioiden kirurgisia hoitomenetelmiä, mutta ne voivat täydentää niitä. Niiden suurin potentiaali liittyy kykyyn yhdistää mekaaninen tuki, soluille suotuisa mikroympäristö ja bioaktiivisten aineiden hallittu vapautuminen. Hydrogeelit voivat siten tulevaisuudessa parantaa rustovaurioiden korjaustuloksia ja hidastaa vaurioiden etenemistä kohti nivelrikkoa.

Lähteet

1. Anderson DD, Chubinskaya S, Guilak F, Martin JA, Oegema TR, Olson SA, ym. POST-TRAUMATIC OSTEOARTHRITIS: IMPROVED UNDERSTANDING AND OPPORTUNITIES FOR EARLY INTERVENTION. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* 2011;29(6):802–9. doi:10.1002/jor.21359.
2. Helenius IJ, Laitinen M, Sirola J, Ahonen M, Helenius I, Lätti S. Nivelrikko. Teoksessa: *Ortopedia. 2. uudistettu painos.* Helsinki: Kandidaattikustannus; 2022. s. 167–80.
3. Heiskanen J, Lehtimäki AV, Martikainen J, Ademi Z, Kostensalo J, Äärimaa V, ym. Sickness absences and losses in productivity-adjusted life years before, during and after the most common orthopedic surgical procedures among employed individuals in Finland. *BMC Health Serv Res.* 2025;25(1):1474. doi:10.1186/s12913-025-13647-z.
4. Summanen M, Ukkola-Vuoti L, Kurki S, Tuominen S, Madanat R. The burden of hip and knee osteoarthritis in Finnish occupational healthcare. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):501. doi:10.1186/s12891-021-04372-9.
5. Helenius IJ, Laitinen M, Sirola J, Ahonen M, Helenius I, Lätti S. Tuki- ja liikuntaelimestön kudosten rakenne ja toiminta. Teoksessa: *Ortopedia. 2. uudistettu painos.* Helsinki: Kandidaattikustannus; 2022. s. 15–52.
6. Nivelrustovaurioiden nykyhoito - kokeilusta käytäntöön [Internet]. [viitattu 13.3.2026]. Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo94250>
7. Makris EA, Gomoll AH, Malizos KN, Hu JC, Athanasiou KA. Repair and tissue engineering techniques for articular cartilage. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(1):21–34. doi:10.1038/nrrheum.2014.157.
8. Goyal D, Keyhani S, Lee EH, Hui JHP. Evidence-Based Status of Microfracture Technique: A Systematic Review of Level I and II Studies. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* 2013;29(9):1579–88. doi:10.1016/j.arthro.2013.05.027.
9. Hangody L, Vásárhelyi G, Hangody LR, Sükösd Z, Tibay G, Bartha L, ym. Autologous osteochondral grafting—Technique and long-term results. *Injury.* 2008;39 Suppl 1:S32–9. doi:10.1016/j.injury.2008.01.041.
10. Martina K, Hunter DJ, Salmon LJ, Roe JP, Dowsey MM. Surgery for Osteoarthritis: Total Joint Arthroplasty, Realistic Expectations of Rehabilitation and Surgical Outcomes: A Narrative Review. *Clin Geriatr Med.* 2022;38(2):385–96. doi:10.1016/j.cger.2021.11.009.
11. Bashir S, Hina M, Iqbal J, Rajpar AH, Mujtaba MA, Alghamdi NA, ym. Fundamental Concepts of Hydrogels: Synthesis, Properties, and Their Applications. *Polymers.* 2020;12(11):2702. doi:10.3390/polym12112702.
12. Liu M, Zeng X, Ma C, Yi H, Ali Z, Mou X, ym. Injectable hydrogels for cartilage and bone tissue engineering. *Bone Res.* 2017;5(1):17014. doi:10.1038/boneres.2017.14.

13. Lin Y, Chen S, Liu Y, Guo F, Miao Q, Huang H. A composite hydrogel scaffold based on collagen and carboxymethyl chitosan for cartilage regeneration through one-step chemical crosslinking. *Int J Biol Macromol.* 2023;226:706–15. doi:10.1016/j.ijbiomac.2022.12.083.
14. Levett PA, Melchels FPW, Schrobback K, Hutmacher DW, Malda J, Klein TJ. A biomimetic extracellular matrix for cartilage tissue engineering centered on photocurable gelatin, hyaluronic acid and chondroitin sulfate. *Acta Biomater.* 2014;10(1):214–23. doi:10.1016/j.actbio.2013.10.005.
15. Goswami AK, Giduturi VK, Yerramilli SN, Chauhan VS, Yadav N. Tissue engineering: Hydrogel scaffolds and mechanical properties as key design parameters. *Adv Colloid Interface Sci.* 2026;347:103691. doi:10.1016/j.cis.2025.103691.
16. Bao W, Li M, Yang Y, Wan Y, Wang X, Bi N, ym. Advancements and Frontiers in the High Performance of Natural Hydrogels for Cartilage Tissue Engineering. *Front Chem.* 2020;8. doi:10.3389/fchem.2020.00053.
17. Choi H, Choi WS, Jeong JO. A Review of Advanced Hydrogel Applications for Tissue Engineering and Drug Delivery Systems as Biomaterials. *Gels.* 2024;10(11):693. doi:10.3390/gels10110693.
18. Chang LR, Marston G, Martin A. Anatomy, Cartilage. Teoksessa: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [viitattu 30.4.2026]. Saatavissa: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532964/>
19. Sophia Fox AJ, Bedi A, Rodeo SA. The Basic Science of Articular Cartilage. *Sports Health.* 2009;1(6):461–8. doi:10.1177/1941738109350438.
20. International Cartilage Repair Society (ICRS). ICRS – CARTILAGE INJURY STANDARD EVALUATION FORM. 2000.
21. Bhattarai N, Gunn J, Zhang M. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010;62(1):83–99. doi:10.1016/j.addr.2009.07.019.
22. Ho TC, Chang CC, Chan HP, Chung TW, Shu CW, Chuang KP, ym. Hydrogels: Properties and Applications in Biomedicine. *Molecules.* 2022;27(9):2902. doi:10.3390/molecules27092902.
23. Ansari M, Darvishi A, Sabzevari A. A review of advanced hydrogels for cartilage tissue engineering. *Front Bioeng Biotechnol.* 2024;12:1340893. doi:10.3389/fbioe.2024.1340893.
24. Zhang M, Ye Q, Zhu Z, Shi S, Xu C, Xie R, ym. Hyaluronic Acid-Based Dynamic Hydrogels for Cartilage Repair and Regeneration. *Gels.* 2024;10(11):703. doi:10.3390/gels10110703.
25. Benya PD, Shaffer JD. Dedifferentiated chondrocytes reexpress the differentiated collagen phenotype when cultured in agarose gels. *Cell.* 1982;30(1):215–24. doi:10.1016/0092-8674(82)90027-7.
26. Mauck RL, Yuan X, Tuan RS. Chondrogenic differentiation and functional maturation of bovine mesenchymal stem cells in long-term agarose culture. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(2):179–89. doi:10.1016/j.joca.2005.09.002.

27. El-Sherbiny IM, Yacoub MH. Hydrogel scaffolds for tissue engineering: Progress and challenges. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2013;2013(3):316–42. doi:10.5339/gcsp.2013.38.
28. Busto F, Scalia AC, Gentile P, Toniolo S, Cometa S, Liotino S, ym. Gellan gum/tannic acid hydrogels for cartilage repair: the versatile role of tannic acid as green crosslinker conferring antibacterial and anti-inflammatory properties. *Carbohydr Polym Technol Appl.* 2025;10:100860. doi:10.1016/j.carpta.2025.100860.
29. Jin Y, Koh RH, Kim SH, Kim KM, Park GK, Hwang NS. Injectable anti-inflammatory hyaluronic acid hydrogel for osteoarthritic cartilage repair. *Mater Sci Eng C.* 2020;115:111096. doi:10.1016/j.msec.2020.111096.
30. Zhao Z, Dong P, Wang H, Su J, Yu M, Shi H, ym. Hydrogel-Based Microspheres for Intra-Articular Osteoarthritis Therapy: Multifunctional Carriers for Drug Delivery and Cartilage Repair: A Comprehensive Review. *Int J Nanomedicine.* 2025;20:10795–813. doi:10.2147/IJN.S538490.
31. Drury JL, Mooney DJ. Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications. *Biomaterials.* 2003;24(24):4337–51. doi:10.1016/S0142-9612(03)00340-5.
32. Reppel L, Schiavi J, Charif N, Leger L, Yu H, Pinzano A, ym. Chondrogenic induction of mesenchymal stromal/stem cells from Wharton's jelly embedded in alginate hydrogel and without added growth factor: an alternative stem cell source for cartilage tissue engineering. *Stem Cell Res Ther.* 2015;6(1):260. doi:10.1186/s13287-015-0263-2.
33. Moshaverinia A, Xu X, Chen C, Akiyama K, Snead ML, Shi S. Dental mesenchymal stem cells encapsulated in an alginate hydrogel co-delivery microencapsulation system for cartilage regeneration. *Acta Biomater.* 2013;9(12):9343–50. doi:10.1016/j.actbio.2013.07.023.
34. Chang Z, Ran X, Chu Y, Li B, Fan Z, Li G, ym. Dynamic-covalent hybrid hydrogels with cartilaginous immune microenvironment temporally regulating meniscus regeneration. *Bioact Mater.* 2025;50:14–29. doi:10.1016/j.bioactmat.2025.03.026.
35. Pei Z, Xu H, Guo M, Xu W, Wen Y, Sun F, ym. A soft-hard hybrid scaffold for osteochondral regeneration through integration of composite hydrogel and biodegradable magnesium. *Biomaterials.* 2026;324:123493. doi:10.1016/j.biomaterials.2025.123493.
36. Wei W, Ma Y, Yao X, Zhou W, Wang X, Li C, ym. Advanced hydrogels for the repair of cartilage defects and regeneration. *Bioact Mater.* 2020;6(4):998–1011. doi:10.1016/j.bioactmat.2020.09.030.
37. Wolf MT, Zhang H, Sharma B, Marcus NA, Pietzner U, Fickert S, ym. Two-Year Follow-Up and Remodeling Kinetics of ChonDux Hydrogel for Full-Thickness Cartilage Defect Repair in the Knee. *Cartilage.* 2020;11(4):447–57. doi:10.1177/1947603518800547.
38. de Queiroz AAB, Debieux P, Amaro J, Ferretti M, Cohen M. Hydrogel implant is as effective as osteochondral autologous transplantation for treating focal cartilage knee injury in 24 months. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018;26(10):2934–41. doi:10.1007/s00167-018-4834-5.
39. Hishimura R, Onodera T, Hontani K, Baba R, Homan K, Matsubara S, ym. Osteochondral Autograft Transplantation Technique Augmented by an Ultrapurified Alginate Gel Enhances

- Osteochondral Repair in a Rabbit Model. *Am J Sports Med.* 2019;47(2):468–78. doi:10.1177/0363546518817527.
40. Schneider U, Rackwitz L, Andereya S, Siebenlist S, Fensky F, Reichert J, ym. A Prospective Multicenter Study on the Outcome of Type I Collagen Hydrogel–Based Autologous Chondrocyte Implantation (CaReS) for the Repair of Articular Cartilage Defects in the Knee. *Am J Sports Med.* 2011;39(12):2558–65. doi:10.1177/0363546511423369.
 41. Bohara S, Suthakorn J. Surface coating of orthopedic implant to enhance the osseointegration and reduction of bacterial colonization: a review. *Biomater Res.* 2022;26:26. doi:10.1186/s40824-022-00269-3.
 42. Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic biofilm infections. *APMIS.* 2017;125(4):353–64. doi:10.1111/apm.12687.
 43. Roberts RHR, Gamble C, Malek I. Defensive antibacterial coating in orthopaedic surgery: Current evidence and future direction. *World J Orthop.* 2025;16(7):107575. doi:10.5312/wjo.v16.i7.107575.
 44. Park Y, Ha C, Lee C, Yoon YC, Park Y. Cartilage Regeneration in Osteoarthritic Patients by a Composite of Allogeneic Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells and Hyaluronate Hydrogel: Results from a Clinical Trial for Safety and Proof-of-Concept with 7 Years of Extended Follow-Up. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(2):613–21. doi:10.5966/sctm.2016-0157.
 45. Lim HL, Hwang Y, Kar M, Varghese S. Smart hydrogels as functional biomimetic systems. *Biomater Sci.* 2014;2(5):603–18. doi:10.1039/C3BM60288E.
 46. Guo J, Yang Y, Xiang Y, Zhang S, Guo X. Application of smart hydrogel materials in cartilage injury repair: A systematic review and meta-analysis. *J Biomater Appl.* 2024;39(2):96–116. doi:10.1177/08853282241248779.
 47. Rizwan M, Yahya R, Hassan A, Yar M, Azzahari AD, Selvanathan V, ym. pH Sensitive Hydrogels in Drug Delivery: Brief History, Properties, Swelling, and Release Mechanism, Material Selection and Applications. *Polymers.* 2017;9(4):137. doi:10.3390/polym9040137.
 48. Chen CH, Kao HH, Lee YC, Chen JP. Injectable Thermosensitive Hyaluronic Acid Hydrogels for Chondrocyte Delivery in Cartilage Tissue Engineering. *Pharmaceuticals.* 2023;16(9):1293. doi:10.3390/ph16091293.
 49. Su C, Lin D, Huang X, Feng J, Jin A, Wang F, ym. Developing hydrogels for gene therapy and tissue engineering. *J Nanobiotechnology.* 2024;22:182. doi:10.1186/s12951-024-02462-z.
 50. Zhu W, Zhang J, Wei Z, Zhang B, Weng X. Advances and Progress in Self-Healing Hydrogel and Its Application in Regenerative Medicine. *Materials.* 2023;16(3):1215. doi:10.3390/ma16031215.
 51. Devi V. K. A, Shyam R, Palaniappan A, Jaiswal AK, Oh TH, Nathanael AJ. Self-Healing Hydrogels: Preparation, Mechanism and Advancement in Biomedical Applications. *Polymers.* 2021;13(21):3782. doi:10.3390/polym13213782.

52. Tu Y, Chen N, Li C, Liu H, Zhu R, Chen S, ym. Advances in injectable self-healing biomedical hydrogels. *Acta Biomater.* 2019;90:1–20. doi:10.1016/j.actbio.2019.03.057.
53. Esther J M, Solanki R, Dhanka M, Thareja P, Bhatia D. Self-healing, injectable chitosan-based hydrogels: structure, properties and biological applications. *Mater Adv.* 2024;5(13):5365–93. doi:10.1039/D4MA00131A.
54. Bachhar A, Dalapati P, Bose A, Barman S, Roy D, Mandal S. Intelligent self-healing hydrogels: AI-Empowered design, biomedical innovation, and future horizons. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2026;120:108215. doi:10.1016/j.jddst.2026.108215.
55. Lin Z, Li GZ, Tao L. Development of self-healing hydrogels with new functions using nanomaterials. *Nano Res.* 2026;19(4):94908459. doi:10.26599/NR.2026.94908459.