

Újabb kutatási eredmények a kéz hajlítóin sérülések helyreállításában: A sejtjes környezet szerepe

Irodalmi áttekintés

DR. BÍRÓ VILMOS

Érkezett: 2017. május 9.

DOI: 10.21755/MTO.2017.060.0304.006

ÖSSZEFOGLALÁS

A mai sebészeti technika és a rehabilitációs eljárások fejlődése sikeresen átformálta a kéz II. zónájában sérült hajlítóinak műtéti eredményeit. A gyógyító módszerek fejlődése ellenére azonban, primer hajlítóin varratot követően számos esetben az ín körüli összenövések következtében lényeges mozgásbeszűkülés alakul ki. Ezek a korántsem optimális végeredmények leggyakrabban a hajlítóin gyógyulási folyamatának zavarából származnak. Sajnálatos módon, a szakirodalomban még napjainkra sem alakult ki egyetértés e folyamat biológiai megközelítésében, ezért a szerző úgy véli, hogy a gyógyuló ínszövet komplex sejtjes környezetének helytelen értelmezése gátolja a sikeres terápia kifejlesztését. Az irodalmi áttekintést nyújtó közleményben a dolgozat szerzője ismerteti az újabb kísérletes kutatási eredmények alapján a hajlítóin gyógyulásban és az összenövések kialakulásában résztvevő sejtjes összetevőket: beleértve a rezidens ínszöveteket, a synovialis ínhüvelyt, a macrophagokat és a csontvelőből származó sejteket. Azon kívül vizsgálati eredményeket közöl azokról a molekuláris kutatásokról, amelyeket kísérleti állatokon végeztek, a hajlítóin gyógyulás serkentése és az összenövések csökkentése érdekében.

Kulcsszavak: *Hajlítóin; Ínsérülések; Kéz sérülések; Szövetépítés; Tissue engineering;*

V. Bíró: New research results in the reconstruction of the flexor tendon injuries: The role of the cellular environment

The improvement of the modern surgical techniques and rehabilitation procedures converted the operative results of the injured flexor tendons in the zone II. on the hand. Despite the development of these therapeutic methods, after the flexor tendon sutures form adhesion formation and limited range of motion. These, non optimum final results come from the disorders of the healing process of flexor tendons. Unfortunately, agreement not developed in the literature nowadays in the biological approach of the process, therefore the author believes, that the incorrect interpretation of the complex cellular environment of the healing tendon tissue hinders the development of successful therapy. In his article, the author reviews on the basis of the new experimental research of the cellular components, participating in the formation of adhesions: the resident tenocytes, the synovial tendon sheath, the macrophages and the cells originated from the bone-marrow. Moreover he publishes researching results from molecular investigations, which was performed on experimental animals, in order to stimulate the flexor tendon healing and to reduce the adhesion formations.

Keywords: *Hand injuries – Therapy; Tendon injuries – Therapy; Tendons – Transplantation; Tissue engineering;*

Rövidítések:

BMDC(s): bone marrow-derived cell(s); Col4a1: collagen type IV. alfa 1 chain; Laminin(e): fibroblast growth factor (FGF); Lubricin: proteoglycan4; MMP–2: Matrix metalloproteinase–2; MMP–9: Matrix metalloproteinase–9; Smad3: mothers against decapentaplegic homolog 3 (géntípus); TGF– β : transforming growth factor beta; TIEG1: TGF–beta inducible early gene–1;

BEVEZETÉS

A kézsérülések száma világszerte folyamatos növekedést mutat. Csak az Amerikai Egyesült Államokban hozzávetőleg 3,5 millió felső végtag sérülés keletkezik évente; ez 1,130 sérülés előfordulási gyakoriságát jelenti évente/személyenként. E sérülések 38,4%-a érint egy vagy több ujjat, a kiváltó ok leggyakrabban roncsolt sebzés. Továbbá évente 100.000 amerikai állampolgár közül 221-nél a hosszú ujjakon, vagy a hüvelykujjon zúzott-roncsolt seb a leggyakoribb oka a sürgősségi osztályokon kezelt sérüléseknek (21). *Tuncali* és munkatársai (34) azt találták, hogy a hajlítóiak 38,7%-ban, a feszítőiök pedig 61%-ban károsodtak és 14,9%-ban sérültek egyidejűleg az artériák és/vagy az idegek. A legtöbb sérülés férfiaknál mutatkozott (84%), akiknek az átlagéletkora 35,9 év volt. Bár a feszítőiök sérülések jóval gyakrabban fordultak elő, a flexor inak sérülései gyakorta a II. zónában jöttek létre, amelyek fontos kihatással voltak kezelésükre és a prognózisra (20).

A helyreállító kézsebészet egyik legnehezebb feladatát képezi a sérült hajlítóiak műtéti rekonstrukciója, mivel a funkcionális vég-eredmények nagyrészt csak kielégítőnek vagy legfeljebb elfogadhatónak bizonyultak, még a legjobb műtéti technika és utókezelés mellett is. Így nem véletlen, hogy hosszú ideje folynak kísérletes és klinikai vizsgálatok az eredmények javítása érdekében. Állatkísérletes kutatások is évtizedek óta folynak, ezeket ismertető publikációk száma szinte áttekinthetetlen. Mégis, a sérült ínszövet körüli sejtes környezet íngyógyulásra kifejtett hatását csak kevés szakember vizsgálta. Újabban *Loiselle* és munkatársai (20) részletes irodalmi áttekintést nyújtó közleményben számoltak be a sérült hajlítóiak sejtes környezetének hatásáról. Ezért publikációjukat alapvető forrásmunkának, vezérfonalnak tekintettük munkánk megírásában. Hozzá kell tennünk, hogy a hazai kézsebészeti szakirodalomban e szorosan vett témakörben közleményt nem találtunk, bár több honi szakember foglalkozott a hajlítóiak gyógyulási folyamataival (5–8; 22–26; 27–29).

ANATÓMIA

A hajlítóiök anatómia jól ismert és

részletesen leírt, ennél fogva ennek alapos tárgyalása túlmutat e dolgozat keretein (6). Az alapvető kutatási eredmények főképpen a II. zónára vonatkoznak, amely hosszú ujjakon magába foglalja a distalis tenyéri barázdától a FDS tapadásáig terjedő területet, a középső ujjpercig. A ligamentum annulare-k (gyűrűsragok – pulley-k) kritikus képleteknek számítanak az ujjak palmaris bőre aktív hajlításnál történő előemelkedésének (bowstringing) megakadályozása és az ujjak teljes értékű mozgásának elősegítése céljából. Ezek közül az A2 és az A4 pulley-k a legfontosabbak. A kettős fallal rendelkező, synoviával bélelt íncsatorna terméke (a synovialis folyadék) egyrészt az inak elcsúszási folyamatát segíti, másrészt az inak táplálásában játszik jelentős szerepet. E synovialis folyadék mellett az inak táplálásában a jelentősebb szerepet a vinculumokban (vascularis mesenterium) futó vér- és nyirokerekek játsszák, amelyek a digitális erekből származnak. A flexor digitorum superficialis (FDS) és a flexor digitorum profundus (FDP) inak mindegyike két vinculummal rendelkezik (20). A hajlítóiök-hüvelyen belüli FDS és az FDP inak sérülését követően a hegesedés és az összenövések szinte elkerülhetetlenül kialakulnak a helyreállítás után (6, 31).

A KLINIKAI KÉP ÉS A DIAGNÓZIS

A hajlítóiök sérülések diagnosztikájában a legfontosabb a fizikális vizsgálat, amelybe bele tartozik a neurovaszkuláris képletek gondos megfigyelése. Az érintett ujj(ak) aktív mozgásterjedelme és a szomszédos ujjak vizsgálata is a diagnosztika része. A proximális interphalangealis (PIP) és a distalis interphalangealis (DIP) ízületek mozgásának külön-külön történő megfigyelése segít elkülöníteni az FDS, vagy az FDP inak, illetve azok együttes sérülését. Azon felül a beteg anamnézisében a sérülés időpontja és mechanizmusa jelentős hatást gyakorol a kezelésre és a prognózisra is. *Starnes* és munkatársai (30) igazolták, hogy ha a II. zónában létrejött hajlítóiök sérüléseket szakításos sérülés okozza, mint például fűrész, a helyreállító műtétet követően nagyobb számban szükséges reoperáció, és következik be csökkent aktív és passzív mozgásterjedelem az ujjizületekben, mintha éles szelű sérülést (például késsel) szenvedtek volna

el. Ennél fogva a sérülés mechanizmusa, különösképpen a II. zóna területére vonatkoztatva, befolyásolhatja a helyreállítás stratégiáját és a végeredményt.

A HAJLÍTÓIN GYÓGYULÁS SEJTES KÖRNYEZETE

Míg a primer hajlítóin varratok területén a sebészi technikában, az újabb ínvarratok kifejlesztésében és a műtét utáni rehabilitációban, drámai módon megjavult eredményeket könyvelhettünk el (15, 31), mégis 30–40%-ban rossz eredmények találhatók e műtétek után, amelyeknek oka leginkább az, hogy összenövés alakul ki a helyreállított ín és környezete között, amelyek korlátozzák a sérült ujj mozgását (1). Régóta szükségessé vált, hogy csökkenteni tudjuk az összenövéseket és elősegítsük az ín elcsúszási folyamatát. Ahhoz, hogy hatékonyabb kezeléseket tervezhessünk meg, világosan meg kell érteni a gyógyuló ín sejtjes környezetét. Jelenleg nincs egyetértés a kutatók között a hajlítóin gyógyulás biológiai értelmezésében. Kimondhatjuk, hogy a gyógyuló ínszövet komplex sejtjes környezetének nem tökéletes megértése gátolja a sikeres terápia véghez vitelét. A hajlítóin gyógyulása számos sejt-típus dinamikusan változó környezetében történik. A gyógyulási folyamatba az intrinsic és az extrinsic gyógyulás mellett az extratendinealis sejtek is bekapcsolódnak; jelenleg ennek részletei képezik a kutatók között a legtöbb vitát (20).

A hajlítóinak gyógyulása három, egymást követő és részben egymást átfedő szakaszra osztható fel: a gyulladós fázis, a granulációs szöveti és a remodellációs szakasz (4). A sérülés után hamarosan akut, *gyulladós válasz* kezdődik, amelyet a keringésből odajutó sejtek (elsősorban *macrophagok*) indítanak el. Mivel szoros összefüggés van a gyulladás és az összenövés kialakulása között, a macrophagok képviselik egyik fontos sejtjes összetevőjét a gyógyulásnak. A macrophagok (M) két kategóriába sorolhatók: a klasszikus módon aktivált M1 és a váltakozó módon aktivált M2 típus. Az M1 macrophagok elősegítik a gyulladást és az extracelluláris mátrix lerakódást, amely hegképződéshez vezet. Ezzel ellentétben az M2 macrophagok előmozdítják a sejt-proliferációt,

elnyomják a gyulladást, és hozzájárulnak a reparatív szövet remodellációhoz. E sejteknek a hajlítóin gyógyulásra kifejtett működése és a lehetséges *dichotomiás (kettős) hatása* ellenére kevés ismerettel rendelkezünk azok polarizációjáról az íngyógyulás folyamán. Wong és munkatársai (35) kimutatták gyulladós sejtek beáramlását a hajlítóin helyreállítás helyére, a korai gyógyulás során, miközben *F4/80-pozitív* macrophagok megemelkedett szintjét is mérték e helyen. A polarizáció vonatkozásában Dakin és munkatársai (11) megállapították, hogy a macrophagok hiányoznak a normál ló-inakból, miközben az M1 macrophagok túlnyomó többségben vannak jelen a sérülésre adott kezdeti válasz során. Ugyanakkor az M2 fenotípusba történő későbbi átmenet a sérülésre adott hosszú távú válasznál következik be. A keringésben jelen lévő gyulladós sejtek, a csontvelő eredetű sejtek (*BMDCs – Bone Marrow Derived Cells*) specifikusan a sérült és helyreállított hajlító ín területére vándorolnak 3 napon belül, a patkányokon végzett kísérletekben; a nem sérült inakban ugyanakkor nem találtak *BMDCs-t*; mindez kemotaktikus jel helyi termelődését sugallja a helyreállított területről. Bár a *BMDCs* pontos funkciója a flexorín gyógyulásban még nem ismert, azt már kimutatták, hogy a *mátrix metalloproteinase-9* forrásaként szerepel, amely kapcsolatban áll az összenövés kialakulásával az íngyógyulás folyamán (18).

A *granulációs szöveti szakasz* folyamán fibroblasthoz hasonló sejtek proliferációját figyelték meg; a meglévő tenocyták képezik a legfőbb forrását e sejteknek. Hasslund és munkatársai munkájukban (13) kimutatták, hogy a devitalizált, acelluláris hajlítóin allograftok jó csúszóképességgel gyógyultak és a helyreállított területben csökkent granulációs tevékenységet figyeltek meg, az élő graftokhoz hasonlítva. Mindez feltételezi, hogy a meglévő (resident) ínsejtek aktivációja és proliferációja az élő autograftban hozzásegíti a granulációs szöveti választ és szerepet játszik az összenövés kialakulásában. A jelen lévő (resident) ínsejtek működésének meghatározása további nehézségekkel jár, mivel különböznek az inban korábban is megtalálható tenocytáktól és a periférián észlelhető epitenon sejtektől. Cadby és munkatársai (9) megvizsgálták a peritenon, illetve az ín központi sejtjeit az ín gyógyulása

folyamán. Peritenonból származó sejtek magas proliferációs kapacitással rendelkeztek és jóval valószínűbben módosultak myofibroblastokká, viszonyítva az ínsejtekhez; mindez fontos szerepet feltételez az epitenonból származó sejteknek az összenövésekben játszott szerepéről. Ezzel összefüggésben Taylor és munkatársai (32) azonosítottak egy, a hajlítóinhoz tartozó bazális membránt, amely IV-es típusú kollagénből és lamininból tevődik össze, és felelős az ín csúszási folyamataiért. A bazális membrán épségének károsodása a *Col4a1* protein mutációja következtében spontán összenövés kialakulását eredményezi az ín és a környező szövetek között. Fontos megjegyezni, hogy e munka hasonlóképpen bizonyítja, hogy a bazális membrán károsodása és az epitenonból származó (az előzőekben leírt) sejtek megfigyelhetőek az összenövések területén, amely kihangsúlyozza a hajlítóin bazális membránjának komplikált funkcióját: fenntartja az ín épségét a homeostasis révén, miközben stabilizálja az összenövéseket a gyógyulás során. Végül, az ínhüvely szerepét nem lehet figyelmen kívül hagyni a hajlítóin összenövésekben. Wong és munkatársai (35) kimutatták az ínhüvely sejtjeinek proliferációját, a sérülésre adott válaszként, amely összenövéseket eredményezett az ín és az ínhüvely között, a II. zónában történt részleges átmetzés során, egereken. Patkányokon végzett és a synovialis ínhüvelyre irányuló újabb vizsgálatok (16) megerősítették, hogy e kísérletek alkalmasak az összenövések tanulmányozására.

A hajlítóin sérülések *remodellációs* szakaszában az ín morfológia és organizáció helyreállása történik meg, amely a funkció javulását eredményezi. A folyamatban résztvevő sejtek azonossága még nem teljesen tisztázott. Farhat és munkatársai (12) kimutatták, hogy a tenocyták *matrix metalloproteinase-2* vegyületet termelnek, amely együttműködve a remodelláló mátrixszal, reakcióba lép az átalakító növekedési faktor- β -val (transforming growth factor- β – TGF- β) és így felhasználható kísérleti (in vitro) modell lehet a hajlítóin gyógyulás tanulmányozására.

GYÓGYSZERES KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

A gyulladásban és a fibrosisban játszott

szerepe következtében a TGF- β gátló hatást fejt ki az íngyógyulásra. Újabban számos, kis molekulásúlyú szert használtak fel a TGF- β gátlására, egyeseket sokat ígérő eredményekkel. Zhou és munkatársai (38) encapsulált nanoparticuláris TGF- β mikro-ribonukleinsavat használt a TGF- β elnyomására; ez csökkent összenövéseket eredményezett tyúk kísérleteiben, azonban csökkent szakítószilárdságot talált az inakon. Újabban e megállapítással egyezően Loïselle és munkatársai (19) egyfajta oligonukleotidot használtak (ASO) a TGF- β elnyomására. Az elcsúszási funkciót javítani tudták, ugyanakkor az ín szakítási ereje nem csökkent. Wong és munkatársai újabb munkájukban (36) bizonyították, hogy a *mannose-6-phosphat*, egy TGF- β gátló, csökkentette az összenövés kialakulását patkányok gyógyuló inain.

Az íngyógyulási folyamat serkenthető *parathyreoid* hormon adásával is: használatával észrevehető növekedés észlelhető a mátrix depozícióban és megnöveli a gyógyuló ínszövet szakítószilárdságát; azonban megfigyelhető volt a csúszási funkció gátoltsága (17).

Összefoglalva: mindezek, a hajlítóinak gyógyulását tárgyaló gyógyszeres módosítások in vivo tanulmányai azt sugallják, hogy olyan kombinált terápia lehet kézenfekvő, amely módosítja nemcsak a gyulladást, hanem a kollagén anyagcserét is, és megőrzi az ín csúszó képessége mellett annak szakítószilárdságát is.

SEJT- ÉS MOLEKULÁRIS MÓDOSÍTÁSOK A GYÓGYULÁS JAVÍTÁSÁRA

Ahogy a molekuláris elváltozások a gyógyulás minden egyes szakaszában egyre ismertebbé váltak, a kutatók használni kezdték a géntörlési eljárást, hogy meg tudják határozni, vagy megerősíteni a specifikus gének működését a gyógyulási folyamat során. A TGF- β rendszeres gátlásával megegyezően, a TGF- β törlése korán gerjeszt egy gént (*Tieg1*), amely csökkent *kollagén I* felhalmozódást eredményez a hajlítóin gyógyulás in vitro modellében (33). Azon kívül a *Smad3* teljes hiánya csökkent összenövés képződést eredményez, elnyomja a kollagén mátrix felhalmozódását, csökkenti a gyógyuló ínszövet ellenálló képességét egereken végzett kísérletekben (14).

A TISSUE ENGINEERING (SZÖVETÉPÍTÉS) EREDMÉNYEI

A molekuláris és a szövetépitési kutatási eredmények egymáshoz közeledése következtében, *Basile* és munkatársai (2) devitalizált, acelluláris allograft inat használtak fel, amelyet rekombináns adeno-asszociált vírussal töltöttek fel, így – mint egy közvetítő modellel – növekedési és differenciáló *factor-5* kiáramlást értek el. Csökkenteni tudták a hegyszövet képződést, és növelni a csúszó képességet, az adeno-asszociált vírus irányításával; mindez igazolja a génterápia megvalósíthatóságát. Nagy állatokon végzett experimentumokban vizsgálatokat végeztek synovialis membránokkal (10) és tissue engineering során létrehozott hasonló membránokkal (3), hogy csökkentsék az ín körüli összenövéseket. A tissue engineering közreműködésével, kutyákon végzett e kísérletes munkásság talán a leginkább reményteljes szövetépitő stratégiának mutatkozott, hogy sejtes, molekuláris tényezőkkel javíthassuk és módosíthassuk az inak csúszó felszínét. *Zhao* és munkatársai (37) megállapították, hogy a lubricin, hyaluron savval és csontvelő sejtekkel kombinálva serkentőleg hat a növekedésre és

az *5-faktor* differenciálódására, ennél fogva elősegíti a csúszási funkciót a kutyák mély hajlító inain; azonban lényeges csökkenést a szakító szilárdságban is megfigyeltek, összehasonlítva a kezeletlen csoporttal.

MEGBESZÉLÉS

Az irodalmi összegző, állatkísérleteken végzett eredményeket bemutató publikációk jelenleg korlátozottan használhatók fel a klinikai gyakorlat számára, mivel a kísérleti állatok négy lábú modellek, tovább végtagjaik distalis része (az úgynevezett mancs) kisméretű, és az emberi anatómiai viszonyokhoz csak kismértékben hasonlító; ennek ellenére számos tanulsággal szolgálhatnak (20). A patkány modelleken történő teljes hajlítóin átmetszés megvalósíthatósága (18), a részleges sértés a II. zónában és a hajlítóin allografttal történő pótlása, a célzott géntörlet bonyolult genetikum modellel kombinálva újabb kifejlesztett módszerek (20). Mindezek miatt javasoljuk a munka (nem kis odafigyelést igénylő) áttanulmányozását minden, a hajlítóinak helyreállításában érdekelt, de a kérdés iránt érdeklődő más területen dolgozó kolléga számára is.

1. Aydin A., Topalan M., Mezdegi A., Sezer I., Ozkan T., Erer M., Ozkan S.: Single-stage flexor tendoplasty in the treatment of flexor tendon injuries. *Acta Orthop. Traumatol. Turc.* 2004. 38. (1): 54-59.
2. Basile P., Dadali T., Jacobson J., Søballe K., Schwarz E. M., Awad H. A.: Freeze-dried tendon allografts as tissue engineering scaffolds for Gdf gene delivery. *Mol. Ther.* 2008. 16. (3): 466-473. <https://doi.org/10.1038/sj.mt.6300395>
3. Baymurat A. C., Ozturk A. M., Yetkin H., Ergun M. A., Helvacioğlu F., Ozkızılcık A., Tuzlaköşlü K., Şener E. E., Erdogan D.: Bio-engineered synovial membrane to prevent tendon adhesions in rabbit flexor tendon model. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2015. 103. (1): 84-90. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35151>
4. Beredjikian, P. K.: Biologic aspect of flexor tendon laceration and repair. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2003. 85. (3): 539-550. <https://doi.org/10.2106/00004623-200303000-00025>
5. Bíró V.: A terápiás irányelvek változása a kéz hajlítóján sebészetében. *Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet.* 2011. 54. (1): 3-11.
6. Bíró V.: Hajlítóján sebészet – a kézsebészet egyik fontos részterületének fejlődése. *Orv. Hetil.* 2012. 153. (21): 811-820. <https://doi.org/10.1556/OH.2012.29355>
7. Bíró V.: Szövetépítés lehetőségei a kéz hajlítóján sérüléseinek helyreállításában. *Orv. Hetil.* 2015. 156. (6): 216-220. <https://doi.org/10.1556/OH.2015.30094>
8. Bíró V.: Újabb lehetőségek a csúszó felszínek helyreállítására a kéz rossz prognózisú hajlítóján sérüléseiben. *Doktori Értekezés.* Pécs. 1986.
9. Cadby J. A., Buehler E., Godbout C., van Weeren P. R., Snedeker J. G.: Differences between the cell populations from the peritendon and the tendon core with regard to their potential implication in tendon repair. *Plos One.* 2014. 9. (3): e92474. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092474>
10. Chen S. H., Chen C. H., Fong Y. T., Chen J. P.: Prevention of peritendinous adhesions with electrospun chitosan-grafted polycaprolactone nanofibrous membranes. *Acta Biomater.* 2014. 10. (12): 4971-4982. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.08.030>
11. Dakin S. G., Werling D., Hibbert A., Abayasekara D. R., Young N. J., Smith R. K., Dudhia J.: Macrophage sub-populations and the lipoxin A4 receptor implicate active inflammation during equine tendon repair. *PLoS One.* 2012. 7. (2): e32333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032333>
12. Farhat Y. M., Al-Maliki A. M., Chen T., Juneja S. C., Schwarz E. M., O'Keefe R. J., Awad H. A.: Gene expression analysis of pleiotropic effects of TGF-beta1 in an in vitro model of flexor tendon healing. *PLoS One.* 2012. 7. (12): e51411. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051411>
13. Hasslund S., Jacobson J. A., Dadali T., Basile P., Ulrich-Vinther M., Søballe K., Schwarz E. M., O'Keefe R. J., Mitten D. J., Awad H. A.: Adhesions in a murine flexor tendon graft model: autograft versus allograft reconstruction. *J. Orthop. Res.* 2008. 26. (6): 824-833. <https://doi.org/10.1002/jor.20531>
14. Katzel E. B., Wolenski M., Loiselle A. E., Basile P., Flick L. M., Langstein H. N., Hilton M. J., Awad H. A., Hammert W. C., O'Keefe R. J.: Impact of Smad3 loss of function on scarring and adhesion formation during tendon healing. *J. Orthop. Res.* 2011. 29. (5): 684-693. <https://doi.org/10.1002/jor.21235>
15. Kim H. M., Nelson G., Thomopoulos S., Silva M. J., Das R., Gelberman R. H.: Technical and biological modifications for enhanced flexor tendon repair. *J. Hand Surg. Am.* 2010. 35. (6): 1031-1037. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2009.12.044>
16. Kozhemyakina E., Zhang M., Ionescu A., Ayturk U. M., Ono N., Kobayashi A., Kronenberg H., Warman M. L., Lassar A. B.: Identification of a prg4-expressing articular cartilage progenitor cell population in mice. *Arthritis Rheumatol.* 2015. 67. (5): 1261-1273. <https://doi.org/10.1002/art.39030>
17. Lee D., Southgate R., Farhat Y., Loiselle A. E., Hammert W. C., Awad H. A., O'Keefe R. J.: Parathyroid hormone 1-34 enhances extracellular matrix deposition and organization during flexor tendon repair. *J. Orthop. Res.* 2015. 33. (1): 17-24. <https://doi.org/10.1002/jor.22735>
18. Loiselle A. E., Frisch B. J., Wolenski M., Jacobson J. A., Calvi L. M., Schwarz E. M., Awad H. A., O'Keefe R. J.: Bone marrow-derived matrix metalloproteinase-9 is associated with fibrous adhesion formation after murine flexor tendon injuries. *PLoS One.* 2012. 7. (7): e40602. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040602>
19. Loiselle A. E., Yukata K., Geary M. B., Kondabolu S., Shi S., Jonason J. H., Awad H. A., O'Keefe R. J.: Development of antisense oligonucleotide (ASO) technology against Tgf-beta signaling to prevent scarring during flexor tendon repair. *J. Orthop. Res.* 2015. 33. (6): 859-866. <https://doi.org/10.1002/jor.22890>
20. Loiselle A. E., Kelly M., Hammer W. C.: Biological augmentation of flexor tendon repair: A challenging cellular landscape. *J. Hand Surg. Am.* 2016. 41. (1): 144-149. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2015.07.002>
21. Ootes D., Lambers K. T., Ring D. C.: The epidemiology of upper extremity injuries presenting to the emergency department in the United States. *Hand.* 2012. 7. (1): 18-22. <https://doi.org/10.1007/s11552-011-9383-z>
22. Salamon A.: Az orvosbiológiai kutatások jelentősége a traumatológiában és az ortopédiában. *Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet.* 2000. 43. (4): 282-288.
23. Salamon A., Bíró V., Várhidy L., Trombitás K., Józsa L.: Histology and ultrastructure of the normal tenosynovium and pseudosheath in chickens and humans. In: Hunter J. M., Schneider L. H., Mackin E. J. (eds.): *Tendon and nerve surgery in the hand. A third decade.* St. Louis: Mosby, 1997. 489-497. p.
24. Salamon A.: A sérült ujjhajlító ín gyógyulásának molekuláris és sejtes szabályozása a II. zónában. *Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet,* 2006. 49. (2): 121-129.

25. Salamon A.: Az íntranszplantátumok funkcionális alkalmazódása a kollagén újonképződés strukturális változásának függvényében. Doktori Értekezés. Szombathely, 1979.
26. Salamon, A., Toldy, E., Nagy, L., Lőcsei Z.: Felnőttkori csontvelőből származó mesenchymalis őssejtek szerepe a reparatív folyamatokban. *Orvosi Hetilap*. 2012. 153. (46): 1807-1815. <https://doi.org/10.1556/OH.2012.29490>
27. Sántha E.: A hajlítójn sérülései és betegségei. In: Renner A., Sántha E.: A kéz sebészete. Budapest: Kadix Press. 2014. 233-242. p.
28. Sántha E.: Szemléleti változások a kéz hajlítójn sérüléseinek helyreállításában. *Orv. Hetil.* 1979. 120. (44): 2659-2662.
29. Sántha E.: Újabb lehetőségek a kéz hajlítójn sérüléseinek ellátásában. Kandidátusi Értekezés. Székesfehérvár, 1981.
30. Starnes T., Saunders R. J., Means K. R. Jr.: Clinical outcomes of zone II flexor tendon repair depending on mechanism of injury. *J. Hand Surg. Am.* 2012. 37. (12): 2532-2540. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2012.09.021>
31. Strickland, J. W.: The scientific basis for advances in flexor tendon surgery. *J. Hand Ther.* 2005. 18. (2): 94-110. <https://doi.org/10.1197/j.jht.2005.01.013>
32. Taylor S. H., Al-Youha S., Van Agtmael T., Lu Y., Wong J., McGrouther D. A., Kadler K. E.: Tendon is covered by a basement membrane epithelium that is required for cell retention and the prevention of adhesion formation. *PLoS One*. 2011. 6. (1): e16337. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016337>
33. Tsubone T., Moran S. L., Subramaniam M., Amadio P. C., Spelsberg T. C., An K. N.: Effect of TGF-beta inducible early gene deficiency on flexor tendon healing. *J. Orthop. Res.* 2006. 24. (3): 569-575. <https://doi.org/10.1002/jor.20101>
34. Tuncali D., Yavuz N., Terzioglu A., Aslan G.: The rate of upper extremity deep-structure injuries through small penetrating lacerations. *Ann. Plast. Surg.* 2005. 55. (2): 146-148. <https://doi.org/10.1097/01.sap.0000168884.88016.e1>
35. Wong J. K., Lui Y. H., Kapacee Z., Kadler K. E., Ferguson M. W., McGrouther D. A.: The cellular biology of flexor tendon adhesion formation: an old problem in a new paradigm. *Am. J. Pathol.* 2009. 175. (5): 1938-1951. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.090380>
36. Wong J. K., Metcalfe A. D., Wong R., Bush J., Platt C., Garcon A., Goldspink N., McGrouther D. A., Ferguson M. W.: Reduction of tendon adhesions following administration of Adaprev, a hypertonic solution of mannose-6-phosphate: mechanism of action studies. *PLoS One*. 2014. 9. (11): e12672. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112672>
37. Zhao C., Ozasa Y., Reisdorf R. L., Thoreson A. R., Jay G. D., An K. N., Amadio P. C.: CORR® ORS Richard A. Brand Award for Outstanding Orthopaedic Research: engineering flexor tendon repair with lubricant cells and cytokines in a canine model. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2014. 472. (9): 2569-2578. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3690-y>
38. Zhou Y., Zhang L., Zhao W., Wu Y., Zhu C., Yang Y.: Nanoparticle-mediated delivery of TGF-beta miRNA plasmid for preventing flexor tendon adhesion formation. *Biomaterials*. 2013. 34. (33): 8269-8278. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.07.072>

Prof. Dr. Bíró Vilmos, Ph.D., D.Sc.

7633 Pécs, Hajnóczy u. 25/a.

E-mail: biro.vilmos2@chello.hu

