

Three Dimensional (3D) Printing Technology Applications in Polymeric Dressings

Ayşe DEMİRAL^{1,2*}  Faruk MERT^{1,2,3} 

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Translasyonel Tıp Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Merkez Araştırma Laboratuvarı., Ankara/TÜRKİYE

³Magnum Mühendislik Medikal Ar-Ge Eğt. Dan. San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara/TÜRKİYE

Graphical/Tabular Abstract

Article Info:

Review article
Received: 30/04/2022
Revision: 22/05/2022
Accepted: 25/06/2022

Highlights

- Additive manufacturing
- Wound healing
- Multifunctional polymeric wound dressings

Keywords

Wound dressings
3D printers
Polymeric wound dressings

In this study, polymeric wound dressings produced with 3D printers using various biocompatible polymers were studied and focused on the effects of these dressings on wound healing.

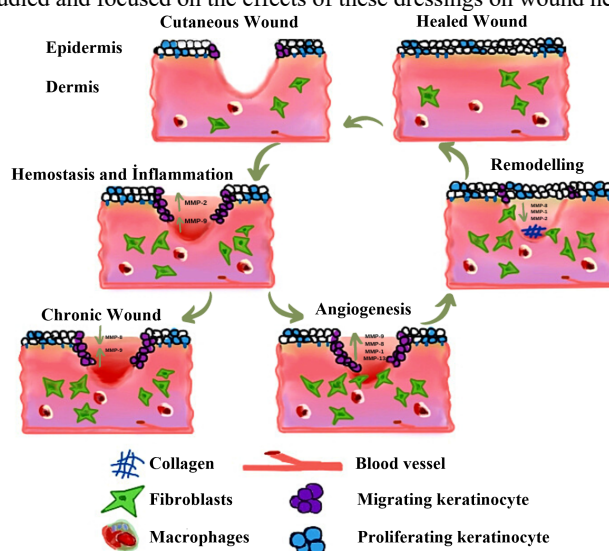


Figure 1. Steps in wound healing

Purpose: Wound dressings are biomaterials of synthetic or biological origin that are frequently used in current wound treatment. Wound dressings have become an indispensable part of the clinical treatment of wounds. The fact that 3D printers allow for personalized production and the production of dressings in dosages has made this technology more remarkable than ever before.

Theory and Methods: Wound dressings can be categorized under three headings: traditional, biological and synthetic dressings. Traditional gauze dressings, elastin and lipid containing collagen sheets biological and biocompatible polymeric materials containing materials such as alginate, fiber, foam, film, colloid and gel are included in synthetic wound dressings.

Results: The applications of 3D printers in the field of health include tissue engineering, tissue and organ models, drug delivery systems, and many other application areas such as implants. In the treatment of chronic wounds and wounds that cannot heal by their own natural mechanism, polymeric dressing materials have been successfully produced using 3D printers.

Conclusion: Polymeric dressings have a remarkable importance in the current wound treatment approach. The biggest advantage of 3D printers in wound treatment is that they allow the production of wound dressings in personalized shapes and drug dosages suitable for the needs of the wound. Polymeric wound dressings produced with 3D printing technology are candidates to be developed as a new generation wound dressing and have the potential to change the lives of many patients.



Three Dimensional (3D) Printing Technology Applications in Polymeric Dressings

Ayşe DEMİRAL^{1,2*} Faruk MERT^{1,2,3}

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Translasyonel Tıp Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Merkez Araştırma Laboratuvarı., Ankara/TÜRKİYE

³Magnum Mühendislik Medikal Ar-Ge Eğt. Dan. San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara/TÜRKİYE

Abstract

Polymeric wound dressings are frequently preferred in wound treatment because they can be used together with various polymers, are inexpensive, and support wound healing. Nevertheless, the inability to use these dressings on irregularly shaped wounds is a significant problem in wound treatment. Recently, personalized wound dressings using 3D printers have overcome this challenge and have become a very interesting subject for researchers. These personalized wound dressings have removed the limitations in this area by offering patient-specific treatment methods. In this study, literature studies on polymeric wound dressings produced with 3D printers using various biocompatible polymers were examined and focused on the effects of these dressings on wound healing.

Makale Bilgisi

Derleme makalesi
Başvuru: 30/04/2022
Düzeltilme: 22/05/2022
Kabul: 25/06/2022

Keywords

Yara örtüleri
3 boyutlu yazıcılar
Polimerik yara örtüleri

Anahtar Kelimeler

Wound dressings
3D printers
Polymeric wound dressings

Polimerik Yara Örtülerinde Üç Boyutlu (3B) Baskı Teknolojisi Uygulamaları

Öz

Polimerik yara örtüleri çeşitli polimerlerin bir arada kullanılabilmesi, ucuz olmaları ve yara iyileşmesini desteklemesi sebebiyle yara tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir. Ancak bu yara örtülerinin düzensiz şekilli yaralarda kullanılmaması yara tedavisinde karşılaşılan önemli bir sorundur. Son zamanlarda 3B yazıcılar kullanılarak kişiye özel üretilen yara örtüleri bu sorunu ortadan kaldırmış ve araştırmacılar için oldukça ilgi çekici bir konu haline gelmiştir. Kişiselleştirilen bu yara örtüleri hastaya özel tedavi yöntemleri sunarak bu alandaki sınırlamaları ortadan kaldırmıştır. Bu çalışmada, çeşitli biyoyumlu polimerler kullanılarak 3B yazıcılar ile üretilen polimerik yara örtüleri ile ilgili literatür çalışmaları incelenmiş ve bu yara örtülerinin yara iyileşmesindeki etkilerine odaklanılmıştır.

1. GİRİŞ

Deri vücudun en büyük organıdır ve yetişkin vücut ağırlığının yaklaşık olarak %15'ini oluşturmaktadır [1]. Deri kendi içinde hipodermis, dermis ve epidermis olarak üç katmandan oluşmaktadır [2]. Deri vücudumuzun dışını tamamen kaplayarak fiziksel bir bariyer oluşturur ve deri üzerinde ağrı, dokunma, basınç, sıcak ve soğuk gibi dış etkileri ve duyuları algılayan almaçlar bulunmaktadır. Aynı zamanda deri vücudu çeşitli fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkilere koruma, ısasal dengenin düzenlenmesi, boşaltım ve D vitamini sentezi gibi yaşamsal faaliyetlerin yerine getirilmesinde hayati bir rol oynamaktadır [3]. Ameliyatlar, travmalar, kronik rahatsızlıklar, yara ve yanıklar gibi çeşitli sebeplerle derinin anatomik bütünlüğünün bozulması ise yara olarak adlandırılır [4]. Yaralar temel olarak akut ve kronik yaralar olmak üzere iki grupta sınıflandırılırlar. Akut yaralar kendi kendine iyileşebilirken kronik yaralar vücudun kendi mekanizması ile iyileşemez ve bu tür yaraların özel bakıma ihtiyacı vardır [5]. Vücudun kendi organizasyonu ile iyileşemeyen bu yaralarda derinin benzeri bir bariyer görevi görerek yarayı dış etkenlerden korumak, kontaminasyonu önlemek ve yara iyileşmesine katkı sağlamak amacıyla yara örtüleri

kullanılmaktadır [6].

Yara örtüleri güncel yara tedavisinde sıklıkla kullanılan sentetik veya biyolojik kaynaklı biyomalzemelerdir. Yara örtüleri yaraların klinik tedavisinin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Yara örtüleri kendi içinde geleneksel, biyolojik ve sentetik yara örtüleri olmak üzere üç başlık altında sınıflandırılabilir. Yara örtüsü olarak kullanılan geleneksel örtü malzemelerin başında gazlı bezler gelmektedir. Geleneksel yara örtüleri (gazlı bezler, pamuk vb.) genellikle düşük hemostatik etkiye sahiptir ve antibakteriyel aktiviteleri yoktur. Bununla birlikte düzensiz şekilli yaralara tam olarak uyum sağlamaz ve pansuman değişikliğinde yarada travma oluşmasına sebep olur [7]. Biyolojik yara örtüleri ise (greftler) yara yüzeyinde biyolojik bir ortam sağlarlar ve bütün yaralanma tiplerinde kullanılabilirler. Buna karşın biyolojik yara örtüleri canlılardan elde edilmeleri sebebiyle doku uyumsuzluğu, çeşitli immün reaksiyonlara sebep olmaları, maliyetli ve kolay ulaşılabilir olmamaları gibi dezavantajlarından dolayı çok tercih edilmemektedir [8]. Günümüzde ise biyouyumlu polimerik malzemeler kullanılarak yaranın daha hızlı iyileşmesini sağlayan olağanüstü özelliklere sahip yara pansuman malzemeleri elde edilmektedir. Aynı zamanda polimerik yara örtülerinin yapısına eklenen çeşitli antimikrobiyal ajanlar sayesinde yara yüzeyinde çeşitli mikrobiyal oluşumlar engellenerek yara yüzeyinin enfekte olması engellenmekte ve bu şekilde yara iyileşme sürecine katkı sağlanmaktadır.

Günümüzde çok sayıda yara örtüsü geliştirilmiştir [9,10]. Ancak bazı yaraların tedavisinde tek tür yara örtüleri yeterli olmamaktadır [11]. 3B yazıcılar bu tür özel bakıma ihtiyacı olan yaralar için alternatif bir tedavi yöntemi sunmaktadır. 3B yazıcılar ile yara örtüleri üretildiğinde, yara örtüsünün boyutsal özelliklerinin (alan, kalınlık veya gözenek boyutu gibi) ayarlanabilmesi, farklı dozajlarda ilaç yükleme, çok çeşitli materyallerin kullanılması ve gözenek tasarımı gibi farklı parametrelerin ayarlanması mümkündür [12]. Aynı zamanda 3B yazıcıların kişiye özel üretim ve dozajlarda yara örtüsü üretimine imkân sağlaması bu teknolojiyi her zamankinden daha da dikkat çekici hale getirmiş ve bu konu ile ilgili araştırmacıları çalışma yapmaya teşvik etmiştir [13]. Hazırlanan bu çalışmada ise 3B yazıcılar ile basılan yara örtüleri üzerine odaklanılmıştır.

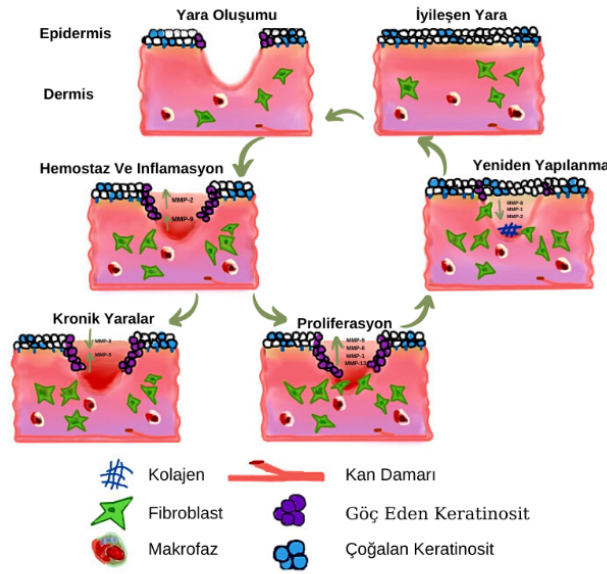
1.1. Yara ve Yaraların Sınıflandırılması

Yara, çeşitli mekanik, kimyasal, termal, ve elektriksel zedelenmeler ya da fizyolojik rahatsızlıklar sonucu vücut dokularının normal fonksiyonlarını yerine getiremediği, hücre veya dokuların yapılarının bozulduğu ya da kayb olduğu durumlar olarak tanımlanabilir [14,15]. Yaralar doku kaybının olup olmamasına, yaranın derinliğine, iyileşme süresine ve yaranın kapanma durumuna göre çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir [16].

Deri kronik hastalıklar veya akut yaralanmalar sonucunda kolaylıkla deforme olabilir [17]. Deride meydana gelen deformasyon epidermal dokuyu etkileyebilir ya da yaranın niteliğine ve derinliğine bağlı olarak dermal tabaka da hasar görebilir. Bu tür hasarlar yaranın altında yatan nedenlere ve sonuçlara bağlı olarak kronik ya da akut yaralar olarak sınıflandırılır. Akut yaralarda uygun bir tedavi süreciyle hasar gören kısmın anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün geri kazandırılması mümkündür. Ancak kronik yaralanmalarda dokunun fonksiyonel ve anatomik bütünlüğün bozulması ya da yaraya neden olan etkenin sürekli olarak kendini tekrarlaması sebebiyle tedavi sonucunda doku eski halini tamamıyla almaz [3].

1.2. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi dinamik bir biyolojik süreçtir ve bu süreçte yaranın iyileşmesi için vücutta karmaşık ancak birbiri ile uyumlu bir dizi olay gerçekleşir. Bu karmaşık yapılanma süreci boyunca gerçekleşen olaylar göz önünde bulundurularak incelendiğinde yara iyileşmesini çeşitli evrelere ayırarak incelemek bu süreci daha iyi kavramamızı sağlamaktadır. Yara iyileşme sürecini Şekil 1.'de gösterildiği gibi kendi içinde hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme evresi olarak dört evrede incelemek mümkündür [14].



Şekil 1. Yara iyileşmesinde meydana gelen basamaklar [18]

Hemostaz evresi doku kaybının hemen ardından kan kaybını durdurmak için meydana gelen evredir. Plazma faktörleri ile doku faktörlerinin birbiri ile teması sonucu hasarlı bölgedeki kanın pıhtılaşma kademesini tetikler. Trombositler kanın pıhtılaşmasını sağlayarak damarın hasar gören kısmını tıkaç gibi tıkar ve hemostazın sağlanması için gerekli şartları oluşturur. Aynı zamanda hücre dışı matris görevi görerek hücre göçü için uygun ortamı sağlar. Trombositlerden ortama salınan büyüme faktörleri fibroblastların ve makrofajların bölgeye göç etmesini uyarır [19]. Hasarlı dokunun çevresindeki parankimal doku hücreleri ve trombositlerden büyüme faktörlerinin ve mediyatörlerin ortama salınması hemostaz evresinde gerçekleşir. Ortama salınan bu büyüme faktörleri ve mediyatörler sayesinde yaralı dokuya lökositlerin göçü başlar. Yara bölgesinde pıhtı oluşması başlangıçta kan kaybının önlenmesi ile ilgilidir ancak devam eden evrelerde bu durum yara iyileşmesi ve doku onarımının sonraki aşamalarında bağışıklık hücrelerinin hasarlı bölgeye göçü için bir matris görevi görmesini sağlamaktadır [14].

İnflamasyon evresi beyaz kan hücrelerinin yaralı bölgeye ulaştığı ve yaralı bölgede damarlanmanın olduğu evredir. Bu evre hemostaz evresinde pıhtılaşma süresinde aktive olur ve yaklaşık olarak 3-4 gün sürmektedir. İnflamasyon evresinde kan kaybı önlenir, yaralı bölgeye dışardan yabancı maddelerin girmesi engellenir ve yaralı bölgenin iyileşmesi için gerekli bir dizi biyokimyasal olaylar gerçekleşir. Bu evrenin erken safhalarında yaralı bölgeye ilk ulaşan ve baskın olan hücreler nötrofillerdir. Nötrofiller yaralı bölgedeki bakterileri temizler ve bölgede oluşan nekrotik dokuları parçalar. Yaralanmadan sonraki ilk 24-48 saat aralığında ise bölgede nötrofiller yerine monositler baskın hücre olur. Monositler yaralı bölgede bulunan hücrelerden salınan büyüme faktörlerinin etkisiyle makrofajlara dönüşür. Bu aşamada makrofajların görevi yaralı bölgede bulunan hücre kalıntılarını parçalamak ve patojen mikroorganizmaların fagositozunu sağlamaktır. Aynı zamanda makrofajlar ortama büyüme faktörlerinin, kemokin ve sitokinlerin salgılanmasını sağlayarak yarayı iyileşme için bir sonraki aşamaya hazırlamaktadır [14].

Proliferasyon evresi yaralanmadan üç gün sonra başlar ve yaklaşık olarak üç hafta sürer. Bu evrede hemostaz sağlanmış, makrofaj ve nötrofiller tarafından yara temizlenmiş, makrofaj ve nötrofillerin sayısı azalmaya başlamış ve yaralı bölgede hasarlı dokuların onarımı başlamıştır. Bu evrede hasarlı dokular çok hassastır ve çevrelerinde bulunan dokularla aynı organizasyona sahip değildir [14]. Proliferasyon fazının başarılı bir şekilde gerçekleşmesi için inflamasyon aşamasında ortaya çıkan büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin etkisi oldukça fazladır. Bu evrede gerçekleşen en önemli olaylar yeni hücre dışı matrisin, yeni kan damarlarının oluşturulması ve fibroblast hücrelerinin çoğalarak epitelizasyonu gerçekleştirmesidir.

Yaralanmayı takiben 24. gün itibariyle yeniden yapılanma evresi başlar ve bu evre haftalar hatta aylar sürebilir. Bu evrede dokuların yeniden sentezlenmesi, biriktirilmesi ve yeniden yapılanması arasında bir

denge sağlanır [14,20]. Yeniden yapılanma evresinde yüksek miktarda hücreli oluşum ve damar içeren granülasyon dokusu yerini hücreli oluşumlar içeren kabuk dokusuna bırakır ve daha az damar içerir. Bu evrede proliferasyon aşamasında sentezlenen Tip III kolajen üretimi dengeye ulaşır ve Tip III kolajenler Tip I kolajene dönüşür bu sayede kolajen matris daha organize bir hal alarak çapraz bağlarla bağlanır. Böylece dokunun sağlamlığı artar ve yara direnci güçlenir [14,21]. Hücre dışı matris olgunlaşır ve yaranın rengi soluklaşır [15].

1.3. Yara Örtüleri

Yara örtüleri yaralı bölgeyi enfeksiyon ve mikroptan koruyan, iyileşme sürecinde yaralı cilde sağlıklı bir şekilde yapısal ve fizyolojik özelliklerini yeniden kazandıran biyolojik ya da sentetik kaynaklı biyomedikal ürünlerdir [22]. Tarihin çok eski dönemlerinden beri yaranın iyileşmesi ve enfeksiyon kapmaması amacıyla yara tedavisinde uygun malzemeler kullanılmaya çalışılmış ve bu amaca yönelik malzemeler geliştirilmiştir. İlk çağlarda yara tedavisi amacıyla bitkisel lifler, bal ezemeleri ve hayvan esası yağlar yara tedavisinde örtü malzemesi olarak kullanılmıştır [23]. 1800'lü yılların başlarında keten sargılar kullanılmaya başlanmış, sonlarında ise pamuklu bezler yaraların tedavisi amacıyla kullanılmıştır. 1960'lı yıllara gelindiğinde ise Winter domuz yaraları üzerinde çalışmalar yapmış ve bu yaraların tedavisinde polietilen film sargılar kullanarak yara tedavisinde yeni bir yaklaşım geliştirmiştir [24,25]. Günümüzde ise yaraların tedavisinde film, jel, köpük ve sprey gibi birçok farklı formda yara örtü materyali kullanılmaktadır.

İyileşme süreçlerine göre sınıflandırıldığında yaralar akut ve kronik olmak üzere iki gruba ayrılır [5]. Akut yaralar vücudun kendi sahip olduğu mekanizmalarla iyileşebilirken kronik yaralarda böyle bir durum söz konusu değildir. Kronik yaralarda yaraya sebep olan etken sürekli olarak kendini tekrarladığından yara kendiliğinden iyileşemez ya da iyileşmesi çok uzun bir zaman periyodunda gerçekleşir. Kendiliğinden iyileşmesi mümkün olmayan ya da iyileşmesi çok zaman alan bu tür kronik yaralarda yara bakımı ve tedavisi için özel olarak geliştirilmiş örtü malzemelerinin kullanımı büyük önem taşımaktadır. Aşağıda Şekil 2.'de ideal bir yara örtüsünün sahip olması gereken özellikler özetlenmiştir [26,27].



Şekil 2. Yara örtülerinin sahip olması gereken özellikler

Yara örtüleri kendi içinde geleneksel, biyolojik ve sentetik yara örtüleri olmak üzere üç başlık altında kategorize edilebilir. Yara örtüsü olarak kullanılan geleneksel örtü malzemelerin başına gazlı bezler gelmektedir. Gazlı bezler hem ucuz olmaları, hem sterilizasyonlarının kolay olması hem de birçok yara için uygun olmaları sebebiyle tercih edilmiştir. Gazlı bezlere çinko oksit, çinko iyonları veya iyot gibi aktif bileşenler emdirilerek bu bezlerin performans özellikleri arttırılmaktadır. Ancak bu bezler çeşitli malzemeler kullanılarak değişime uğrasa bile yara yüzeyine yapışmaları sonucunda pansuman değişikliği sırasında yeniden oluşan dokuların tahrip olmasına ve yaralı bölgede travmaların oluşmasına sebep olmaktadır [26].

Biyolojik yara örtüleri elastin ve lipid içeren kolajen yapraklara sahip örtülerdir. Yara üzerinde biyolojik bir ortam sağlayan bu örtüler bütün yaralanma tiplerinde kullanılabilirler. Buna karşın biyolojik yara örtüleri canlılardan elde edilmeleri sebebiyle doku uyumsuzluğu, çeşitli immün reaksiyonlara sebep olmaları, maliyetli ve kolay ulaşılabilir olmamaları gibi dezavantajlarından dolayı çok tercih edilmemektedir [8].

Günümüzde ise biyoyumlu polimerik malzemeler kullanılarak yaranın daha hızlı iyileşmesini sağlayan üstün özelliklere sahip yara pansuman malzemeleri elde edilmektedir. Bir yara pansuman malzemesinin etkili bir tasarımı için; üretilen yara örtü malzemesinin mekanik, fiziksel ve kimyasal özellikleri, yara tipinin özellikleri ve yara iyileşme sürecine etkileri dikkate alınmaktadır. Geleneksel yara örtülerinden biri olan gazlı bezler hala hastanelerde en sık kullanılan yara pansuman malzemesi olmasın rağmen yara tedavisi için kullanılan polimerik örtüler yapılan araştırma ve geliştirme çalışmalarıyla birçok araştırmacı için oldukça ilgi çekici bir konudur ve üstün özelliklere sahip modern yara örtüleri geliştirilmektedir [26]. Sentetik yara örtü materyalleri aljinat, fiber, köpük, film, kolloid ve jel gibi çeşitli formlarda üretilebilmekte ve sentezlenen malzemeler yaralı bölgenin nemli kalmasını sağlayarak hücre çoğalması için uygun bir ortam oluşturmaktadır. Aynı zamanda sentetik yara örtülerinin yapısına eklenen çeşitli antimikrobiyal ajanlar sayesinde yara yüzeyinde çeşitli mikrobiyal oluşumları engelleyerek yara yüzeyinin enfekte olmasını engellemekte ve yara iyileşme sürecine katkı sağlamaktadır.

1.4. 3B Yazıcılar

Eklemeli imalat olarak da adlandırılan 3B yazıcı teknolojisi bilgisayar destekli tasarım (CAD) yazılımı veya bilgisayarlı tomografi (CT) tarafından verilen dijital model verilerini somut nesnelere dönüştürebilen hızlı prototipleme araçlarıdır [28,29]. Stereolithography (STL) dosya formatında dönüştürülen bu veriler katman katman dilimlendikten sonra dosyalar 3B yazıcıya aktarılır ve daha sonra 3B yazıcıda her bir alt tabaka üzerine baskı malzemesinin katman katman biriktirilmesiyle bilgisayar ortamında tasarlanan veriler somut nesnelere dönüştürülür [29]. 3B yazıcılarda katmansal üretim süreci; bilgisayar modelleme, katman katman dilimleme, yazdırma ve son işlem süreci olmak üzere dört temel süreçte incelenebilir [30].

Günümüzde 3B yazıcılar sağlıktan mühendisliğe, otomotiv sektöründen savunma sanayisine kadar oldukça geniş bir yelpazede kullanım alanına sahiptir [31]. 3B yazıcı teknolojisindeki son gelişmeler araştırmacıları bu teknolojinin özellikle tıbbi alanda kullanılabilirliğini denemeye yönlendirmiştir. 3B yazıcıların sağlık alanındaki uygulamaları arasında doku mühendisliği, doku ve organ modelleri, ilaç salım sistemleri, implantlar gibi daha birçok uygulama alanları bulunmaktadır [13]. 3B yazıcıların hastaya özel üretime imkân sağlaması ve ilaç dozlarının tedaviye uygun şekilde belirlenebilmesi gibi üstün özelliklere sahip olması bu alanı daha da ilgi çekici hale getirmiştir [32].

Literatüre bakıldığında ise kronik yaraların ve kendi doğal mekanizması ile iyileşemeyen yaraların tedavisinde 3B yazıcılar kullanılarak polimerik yara örtü malzemeleri başarılı bir şekilde üretilmiştir. Bu yara örtü malzemeleri sentezlenirken doğal ya da sentetik kaynaklı biyoyumlu polimerik malzemeler kullanılmıştır [33].

1.5. 3B Baskılı Yara Örtülerinde Kullanılan Polimerler

3B baskılı yara örtüsü üretiminde kullanılan polimerlerin özellikle biyouyumlu ve kolay yazdırılabilir malzemeler seçilerek sentezlenmesi gerekmektedir. Kullanılacak olan biyomalzeme, hücre dışı matris görevini üstlenerek hücrelere destek sağlamalı ve hücre yenilenmesini desteklemelidir. Doku mühendisliğinde kullanılan polimerik malzemeler elde edildiği kaynağa göre doğal ve sentetik olmak üzere iki grupta incelenebilir. Sıklıkla kullanılan biyobozunur doğal polimerlere örnek olarak kitosan, aljinat, kolajen verilebilir [34]. Bu grupta yer alan sentetik polimerlere ise poliakrilik asit (PAA) Polietilen glikol (PEG), polikaprolakton (PCL) örnek olarak verilebilir. Yara örtüsü olarak kullanılan bu polimerlerin özellikleri ve yara örtüsü olarak kullanılma nedenleri Tablo 1’de verilmiştir.

Kitosan, selülozdan sonra doğada en çok bulunan ikinci doğal polimer olan kitinin deasetilasyonu sonucu elde edilen katyonik bir polimerdir [29]. Kitosan biyouyumluluk, biyobozunurluk, toksik olmama, antimikrobiyal ve antifungal etkiye sahip olma gibi ayırt edici özelliklerinden dolayı biyomedikal alanda yaygın olarak kullanılan bir biyomalzemedir [35]. Aynı zamanda kitosan hemostazı desteklediği ve doku oluşumunu hızlandırdığı için yara iyileşmesini desteklemektedir [36].

Aljinat kahverengi deniz yosunlarından elde edilen, mannuranik asit ve guluronik asit olmak üzere iki fonksiyonel grup içeren anyonik bir polisakkarittir [37]. Aljinatın içerdiği bu fonksiyonel gruplar hidroksil ve karboksil (-OH ve -COOH) uçlara sahiptir ve diğer malzemeler bu uçlar üzerinden aljinata bağlanır. Aljinat bazlı hidrojel mükemmel basılabilirlik, biyouyumluluk, düşük toksisite, nispeten düşük maliyetleri ve Ca^{+2} çapraz bağlayıcı varlığında hızlı jelleşmeleri nedeniyle 3B baskı teknolojisi uygulamalarında sıklıkla tercih edilen bir polimerdir.

Kolajen bağ dokunun en önemli bileşenidir ve yara iyileşmesinde iyileşmenin başlamasından skar oluşumuna kadar geçen bütün evrelerde çok önemli bir işleve sahiptir. Kolajen bağ dokuda bolca bulunur ve biyouyumlu, biyobozunur özellikte bir proteindir [38]. Kolajenin medikal alandaki ilk kullanımı 1970’li yıllara dayanmaktadır. İlk olarak doku çevre kenar bozukluklarının tedavisinde kullanılmış daha sonraki yıllarda ise yara kenarlarının birleştirilmesi için kullanılmıştır. Hemostatik özelliği sayesinde ise yara örtülerinde hemostatik ajan olarak kullanılmaktadır.

Tablo 1. Yara örtüsü olarak kullanılan polimerler ve özellikleri

Polimer	Özelliği	Yara Örtüsü Olarak Kullanımı
Kitosan	Biyouyumlu Biyobozunur Antimikrobiyal Antifungal	Hemostazı destekler Doku oluşumunu hızlandırır
Aljinat	Biyouyumlu Hızlı jelleşme	Yara yüzeyini nemli tutar
Kolajen	Biyouyumlu Biyobozunur	Hemostatik ajan olarak görev yapar
Polikaprolakton (PCL)	Hidrofobik Biyobozunur	Doku yenilenmesini destekler
Polietilen Glikol (PEG)	Hidrofilik Biyouyumlu	Doku yenilenmesini destekler
Poliakrilik Asit (PAA)	Biyouyumlu	pH'ya duyarlı olması

Polikaprolakton (PCL), hidrofobik, biyobozunur özellikte sentetik bir polimerdir. Erime sıcaklığı 58°C, camsı geçiş sıcaklığı -72°C'dir. Düşük erime sıcaklığına sahiptir bu sayede işlenebilirliği kolaydır. Biyobozunma süresi yaklaşık olarak 24 haftadan azdır ve biyobozunur çalışmalarda matris olarak kullanılmaktadır. Doku yenileyici yapıda olduğu kanıtlanmıştır [39].

Polietilen glikol (PEG), hidrofilik, biyoyumlu, esnek özellikte yara örtüsü uygulamalarında sıklıkla tercih edilen sentetik bir polimerdir. PEG bazlı yara örtülerinin özellikle diyabetik yaralarda yara iyileşmesini hızlandırdığı, kolajen birikimi ile hücrelerin büyümesini ve çoğalmasını desteklediği böylece yara kapanmasının hızlandırdığı bildirilmiştir [40].

Poliakrilik asit (PAA), akrilik asit monomerinin serbest radikalik polimerizasyonu ile elde edilmektedir. pH'a duyarlı bir polimer olarak bilinir ve bu özelliğinden dolayı hidrojel yara örtülerinde ilaç salım sistemlerinde sıklıkla kullanılmaktadır.

1.6. 3B Yazıcılar Kullanılarak Üretilen Polimerik Yara Örtüleri

Long ve ark. (2019), 3B yazıcıda basılmış kitosan-pektin hidrojellerinin yara örtü malzemesi olarak kullanımlarının uygun olduğunu göstermiştir. Hidrojel, kitosan ve pektin polisakaritlerinin fiziksel çapraz bağlanması ile hazırlanmış ve bu biyopolimerik hidrojele lokal anestezi bir ilaç olan lidokain ilave edilmiştir. Hazırlanan hidrojel, ekstrüzyon tabanlı bir 3B yazıcı kullanılarak basılmış ardından basılan yara örtü malzemesi liyofilize edilmiştir. Çalışma sonunda elde edilen verilere göre 3B yazıcıda elde edilen kitosan-pektin yara örtüsü iyi basılabilirlik, deriye kendiliğinden yapışma, yüksek şişme oranı ve su emme özelliği göstermiştir. Yapılan bu çalışmanın sonuçlarına göre 3B baskılı hidrojinin uygun bir yara örtü malzemesi olabileceği ortaya konmuştur [12].

Bir başka çalışmada, Hafezi ve ark. (2019) 3B baskı kullanarak çapraz bağlayıcı olarak genipin (GE), plastikleştirici olarak gliserol (GLY) ve polietilen glikol (PEG), yara iyileşmesi için model ilaç olarak floresein sodyum içeren çapraz bağlı kitosan (CH) bazlı film matrislerin yara iyileştirici özelliklerini incelemiştir. Elde edilen yara örtü materyalinin esnekliğini arttırmak amacıyla yapıya plastikleştiriciler dâhil edilmiştir. 3B baskılı filmlerin çekme, ilaç salımı, morfolojik özellikleri ve hücre canlılığı gibi özellikleri yapılan testlerle karakterize edilmiş ve elde edilen bulgulara göre pürüzsüz yapıda, yüksek şişme oranına sahip, düşük toksisitede bir yara örtü materyali sentezlenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda sentezlenen bu yara örtü materyalinin kronik yaraların tedavisinde umut verici bir yaklaşım olduğu bildirilmiştir [41].

Teoh ve ark. (2022) yaptıkları çalışmada kişiye özel şekillerde ve hastanın gereksinimine göre farklı dozajlarda kişiselleştirilmiş yara örtüleri sentezlemiştir. İlaç yüklü 3B yazıcı ile basılmış hidrojel yara örtüleri sentezlemek için kitosan metakrilat, ilaç olarak ise lidokain hidroklorür ve levofloksasin kullanılmıştır. Yapılan bu çalışma ile 3B yazıcı kullanılarak özelleştirilebilir şekillerde ve yaranın iyileşmesi için gerekli olan farklı dozajlarda ilaç içeren yara örtülerinin üretilebileceği gösterilmiştir [42].

İlhan ve ark. (2020) diyabetik yaraların tedavisinde kullanılmak üzere 3B yazıcı kullanarak anti-diyabetik ve antibakteriyel kompozit iskeleler geliştirmiştir. Bu kompozit yapı iskeleleri hazırlamak için sodyum aljinat ve poli(etilen glikol) kullanılmış ve yapıya antibakteriyel aktiviteye sahip *Satureja cuneifolia* (SC) bitki ekstresi yüklenmiştir. Elde edilen yara örtüsünün morfolojik, termal, mekanik ve antibakteriyel aktivitesinin yanında MTT testi kullanılarak sitotoksitesi incelenmiştir. Yapılan antibakteriyel test sonucundan 3B yazıcı ile basılan yara örtüsünün yapısında bulunan *Satureja cuneifolia* nedeniyle *E.coli* ve *S.aureus*'a karşı olağanüstü antibakteriyel etki gösterdiği bildirilmiştir. MTT testi sonucunda sentezlenen yara örtü materyalinin fibroblast hücreleri üzerinde sitotoksik etkiye sahip olmadığı görülmüştür. Elde edilen bu 3B baskılı SA/PEG/SC yara örtüsü diyabetik yaraların tedavisinde ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı umut vadeden potansiyel bir adaydır [43].

Muwaffak ve ark. (2017), 3B baskılı PCL bazlı ve farklı metallerle (bakır, gümüş ve çinko) yüklü hastaya özgü yara örtüleri üretmiş ve bu yara örtülerini fiziksel ve antimikrobiyal özellikleri açısından karakterize etmişlerdir. Bu yara örtülerinin şeklini hastaya göre özelleştirmek amacıyla burun ve kulağın 3B taranmış

modeli 3B yazıcıda bastırılarak zor şekilli yaralarda kullanımı incelenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda 3B taranmış ve 3B baskılı kişiselleştirilmiş yara örtülerinin özel şekilli yaralarda kullanım potansiyeline sahip olduğu ve yara iyileşmesini desteklediği sonucuna varılmıştır [44].

Literatürde yapılan diğer çalışmalar için genel bir değerlendirme yapıldığında, araştırmaların daha çok yeni malzeme ve yeni ajanlar geliştirme, multi fonksiyona sahip yara örtüleri ve 3B baskı tekniklerinin optimize edilmesi üzerine yoğunlaştığı görülmektedir.

2. SONUÇ

Polimerik yara örtüleri güncel yara tedavisi yaklaşımında dikkat çeken bir öneme sahiptir. Polimerik yara örtüleri yara bakım şekli ve yara sıvısı değişiklik gösteren özel yaralarda farklı polimerlerin üstün özelliklerinin bir arada kullanılmasına imkân sağlayarak yara iyileşmesini desteklemektedir. Ancak bu yara örtülerinin hastaya uyumu ve hastaya uygun ilaç dozajlarında üretilerek hastanın yaşam kalitesinin artırılması için geliştirilmeye ihtiyacı bulunmaktadır. Gelişen teknoloji ile kendine özgü ve zor yara tiplerinde 3B yazıcılar kullanılmaya başlanmış ve bu alanda yeni bir tedavi yaklaşımı geliştirilmiştir. 3B baskı ile üretilen polimerik yara örtüleri geleneksel yöntemde kullanılan yara örtüleri ile kıyaslandığında hem çeşitli polimerlerin bir arada kullanılmasına imkân sağlaması hem de yara örtüsünün şekil, kalınlık, gözeneklilik gibi özelliklerinin ayarlanması hem de antimikrobiyal aktivite gibi yara iyileşmesini arttıracak ajanların yapıya dâhil edilmesi gibi avantajlar sayesinde yara tedavisinde etkili bir tedavi süreci sunmaktadır. 3B yazıcıların yara tedavisinde sağladığı en büyük avantaj ise yara örtülerinin kişiye özel şekillerde ve yaranın ihtiyacına uygun ilaç dozajlarında üretilmesine olanak sağlamasıdır. Ancak bu yeni teknolojinin geliştirilmesi amacıyla daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmakta ve yüksek maliyet gibi sorunların üstesinden gelinmelidir. Şu ana kadar yapılan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda 3B baskı teknoloji ile üretilen polimerik yara örtüleri yeni nesil yara örtüsü olarak geliştirilmeye adaydır ve birçok hastanın hayatını değiştirme potansiyeline sahiptir.

KAYNAKLAR

- [1] R. Portela, C. R. Leal, P. L. Almeida, and R. G. Sobral, "Bacterial cellulose: a versatile biopolymer for wound dressing applications," *Microb. Biotechnol.*, vol. 12, no. 4, pp. 586–610, Jul. 2019, doi: <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13392>.
- [2] A. Subramanian, U. M. Krishnan, and S. Sethuraman, "14 - Skin tissue regeneration," in *Woodhead Publishing Series in Biomaterials*, L. A. Bosworth and S. B. T.-E. for T. R. Downes, Eds. Woodhead Publishing, 2011, pp. 298–316.
- [3] E. M. Tottoli, R. Dorati, I. Genta, E. Chiesa, S. Pisani, and B. Conti, "Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration," *Pharmaceutics*, vol. 12, no. 8. 2020, doi: 10.3390/pharmaceutics12080735.
- [4] S. Eming, P. Martin, and M. Tomic-Canic, "Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation," *Sci. Transl. Med.*, vol. 6, pp. 265sr6-265sr6, Dec. 2014, doi: 10.1126/scitranslmed.3009337.
- [5] M. E. Okur, I. D. Karantas, Z. Şenyiğit, N. Üstündağ Okur, and P. I. Sifaka, "Recent trends on wound management: New therapeutic choices based on polymeric carriers," *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 15, no. 6. Shenyang Pharmaceutical University, pp. 661–684, Nov. 01, 2020, doi: 10.1016/j.ajps.2019.11.008.
- [6] V. Jones, J. E. Grey, and K. G. Harding, "Wound dressings," *BMJ*, vol. 332, no. 7544, pp. 777 LP – 780, Mar. 2006, doi: 10.1136/bmj.332.7544.777.

- [7] Z. Feng *et al.*, “Bioinspired Nanofibrous Glycopeptide Hydrogel Dressing for Accelerating Wound Healing: A Cytokine-Free, M2-Type Macrophage Polarization Approach,” *Adv. Funct. Mater.*, vol. 30, no. 52, p. 2006454, Dec. 2020, doi: <https://doi.org/10.1002/adfm.202006454>.
- [8] K. A. Rieger, N. P. Birch, and J. D. Schiffman, “Designing electrospun nanofiber mats to promote wound healing – a review,” *J. Mater. Chem. B*, vol. 1, no. 36, pp. 4531–4541, 2013, doi: [10.1039/C3TB20795A](https://doi.org/10.1039/C3TB20795A).
- [9] H. F. Oldenkamp, J. E. Vela Ramirez, and N. A. Peppas, “Re-evaluating the importance of carbohydrates as regenerative biomaterials,” *Regen. Biomater.*, vol. 6, no. 1, pp. 1–12, Feb. 2019, doi: [10.1093/rb/rby023](https://doi.org/10.1093/rb/rby023).
- [10] J. R. Clegg, A. M. Wagner, S. R. Shin, S. Hassan, A. Khademhosseini, and N. A. Peppas, “Modular fabrication of intelligent material-tissue interfaces for bioinspired and biomimetic devices,” *Prog. Mater. Sci.*, vol. 106, p. 100589, 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2019.100589>.
- [11] M. Alizadehgiashi *et al.*, “Multifunctional 3D-Printed Wound Dressings,” *ACS Nano*, vol. 15, no. 7, pp. 12375–12387, 2021, doi: [10.1021/acsnano.1c04499](https://doi.org/10.1021/acsnano.1c04499).
- [12] J. Long, A. E. Etcheberria, A. V. Nand, C. R. Bunt, S. Ray, and A. Seyfoddin, “A 3D printed chitosan-pectin hydrogel wound dressing for lidocaine hydrochloride delivery,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 104, no. June, p. 109873, 2019, doi: [10.1016/j.msec.2019.109873](https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109873).
- [13] Z. Al-Dulimi, M. Wallis, D. K. Tan, M. Maniruzzaman, and A. Nokhodchi, “3D printing technology as innovative solutions for biomedical applications,” *Drug Discovery Today*, vol. 26, no. 2. Elsevier Ltd, pp. 360–383, Feb. 01, 2021, doi: [10.1016/j.drudis.2020.11.013](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.11.013).
- [14] M. Gizaw, J. Thompson, A. Faglie, S.-Y. Lee, P. Neuenschwander, and S.-F. Chou, “Electrospun Fibers as a Dressing Material for Drug and Biological Agent Delivery in Wound Healing Applications,” *Bioengineering*, vol. 5, no. 1. 2018, doi: [10.3390/bioengineering5010009](https://doi.org/10.3390/bioengineering5010009).
- [15] G. Altay, P. ve Başal, “Yara örtüleri,” *Tekst. Teknol. Elektron. Derg.*, vol. 4, pp. 109–121, 2010.
- [16] E. Merlin-Manton, “Wound care: Selecting the right dressings,” *Pract. Nurse*, vol. 47, Aug. 2017.
- [17] A. Gupta, M. Kowalczyk, W. Heaselgrave, S. T. Britland, C. Martin, and I. Radecka, “The production and application of hydrogels for wound management: A review,” *Eur. Polym. J.*, vol. 111, pp. 134–151, 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2018.12.019>.
- [18] T. Nguyen, S. Mobashery, and M. Chang, “Roles of Matrix Metalloproteinases in Cutaneous Wound Healing,” 2016.
- [19] A. J. Singer and R. A. F. Clark, “Cutaneous Wound Healing,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 341, no. 10, pp. 738–746, Sep. 1999, doi: [10.1056/NEJM199909023411006](https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411006).
- [20] G. Castellanos, Á. Bernabé-García, J. M. Moraleda, and F. J. Nicolás, “Amniotic membrane application for the healing of chronic wounds and ulcers,” *Placenta*, vol. 59, pp. 146–153, 2017, doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.04.005>.
- [21] F. Strodtbeck, “Physiology of wound healing,” *Newborn Infant Nurs. Rev.*, vol. 1, no. 1, pp. 43–52, 2001, doi: <https://doi.org/10.1053/nbin.2001.23176>.
- [22] O. Akturk, A. Tezcaner, H. Bilgili, M. S. Deveci, M. R. Gecit, and D. Keskin, “Evaluation of sericin/collagen membranes as prospective wound dressing biomaterial,” *J. Biosci. Bioeng.*, vol. 112, no. 3, pp. 279–288, 2011, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2011.05.014>.

- [23] P. Zahedi, I. Rezaeian, S.-O. Ranaei-Siadat, S.-H. Jafari, and P. Supaphol, "A review on wound dressings with an emphasis on electrospun nanofibrous polymeric bandages," *Polym. Adv. Technol.*, vol. 21, no. 2, pp. 77–95, Feb. 2010, doi: <https://doi.org/10.1002/pat.1625>.
- [24] G. D. WINTER, "Formation of the Scab and the Rate of Epithelization of Superficial Wounds in the Skin of the Young Domestic Pig," *Nature*, vol. 193, no. 4812, pp. 293–294, 1962, doi: [10.1038/193293a0](https://doi.org/10.1038/193293a0).
- [25] J. P. E. Junker, R. A. Kamel, E. J. Catterson, and E. Eriksson, "Clinical Impact Upon Wound Healing and Inflammation in Moist, Wet, and Dry Environments," *Adv. wound care*, vol. 2, no. 7, pp. 348–356, Sep. 2013, doi: [10.1089/wound.2012.0412](https://doi.org/10.1089/wound.2012.0412).
- [26] E. Caló and V. V. Khutoryanskiy, "Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products," *Eur. Polym. J.*, vol. 65, pp. 252–267, 2015, doi: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2014.11.024>.
- [27] K. Vowden and P. Vowden, "Wound dressings: principles and practice," *Surg.*, vol. 35, no. 9, pp. 489–494, 2017, doi: <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.06.005>.
- [28] W. Yeong, C. Chua, K. Leong, M. Chandrasekaran, and M. Lee, "Indirect fabrication of collagen scaffold based on inkjet printing technique," *Rapid Prototyp. J.*, vol. 12, no. 4, pp. 229–237, Jan. 2006, doi: [10.1108/13552540610682741](https://doi.org/10.1108/13552540610682741).
- [29] M. Rajabi, M. McConnell, J. Cabral, and M. A. Ali, "Chitosan hydrogels in 3D printing for biomedical applications," *Carbohydrate Polymers*, vol. 260. Elsevier Ltd, May 15, 2021, doi: [10.1016/j.carbpol.2021.117768](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.117768).
- [30] L. Aydın and S. Küçük, "Design and Construction of Ankle Foot Orthosis By Means Of Three Dimensional Printers," vol. 20, no. 1, pp. 1–8, 2017.
- [31] H. Q. *et al.*, "Three-dimensional printing in surgery: A review of current surgical applications," *J. Surg. Res.*, vol. 199, Jul. 2015, doi: [10.1016/j.jss.2015.06.051](https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.06.051).
- [32] N. A. Elkasabgy, A. A. Mahmoud, and A. Maged, "3D printing: An appealing route for customized drug delivery systems," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 588. Elsevier B.V., Oct. 15, 2020, doi: [10.1016/j.ijpharm.2020.119732](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119732).
- [33] G. Janarthanan, H. N. Tran, E. Cha, C. Lee, D. Das, and I. Noh, "3D printable and injectable lactoferrin-loaded carboxymethyl cellulose-glycol chitosan hydrogels for tissue engineering applications," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 113, Aug. 2020, doi: [10.1016/j.msec.2020.111008](https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111008).
- [34] Z. Gün Gök, K. Günay, M. Arslan, M. Yiğitoğlu, and İ. Vargel, "Coating of modified poly(ethylene terephthalate) fibers with sericin-capped silver nanoparticles for antimicrobial application," *Polym. Bull.*, 2019, doi: [10.1007/s00289-019-02820-0](https://doi.org/10.1007/s00289-019-02820-0).
- [35] S. Ahmed and S. Ikram, "Chitosan Based Scaffolds and Their Applications in Wound Healing," *Achiev. Life Sci.*, vol. 10, no. 1, pp. 27–37, 2016, doi: <https://doi.org/10.1016/j.als.2016.04.001>.
- [36] A. M. Cardoso *et al.*, "Chitosan hydrogels containing nanoencapsulated phenytoin for cutaneous use: Skin permeation/penetration and efficacy in wound healing," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 96, pp. 205–217, 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.11.013>.
- [37] J. Wróblewska-Krepsztul, T. Rydzkowski, I. Michalska-Požoga, and V. K. Thakur, "Biopolymers for Biomedical and Pharmaceutical Applications: Recent Advances and Overview of Alginate Electrospinning," *Nanomaterials*, vol. 9, p. 404, Mar. 2019, doi: [10.3390/nano9030404](https://doi.org/10.3390/nano9030404).

- [38] A. D. Sezer, "Biopolymers as Wound Healing Materials: Challenges and New Strategies," E. C. E.-R. Pignatello, Ed. Rijeka: IntechOpen, 2011, p. Ch. 19.
- [39] A. Eskandarinia *et al.*, "A Novel Bilayer Wound Dressing Composed of a Dense Polyurethane/Propolis Membrane and a Biodegradable Polycaprolactone/Gelatin Nanofibrous Scaffold," *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, p. 3063, 2020, doi: 10.1038/s41598-020-59931-2.
- [40] J. Sharifi-Rad, M. Sharifi-Rad, S. M. Hoseini-Alfatemi, M. Iriti, M. Sharifi-Rad, and M. Sharifi-Rad, "Composition, Cytotoxic and Antimicrobial Activities of Satureja intermedia C.A.Mey Essential Oil," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 16, no. 8. 2015, doi: 10.3390/ijms160817812.
- [41] F. Hafezi, N. Scoutaris, D. Douroumis, and J. Boateng, "3D printed chitosan dressing crosslinked with genipin for potential healing of chronic wounds," *Int. J. Pharm.*, vol. 560, no. January, pp. 406–415, 2019, doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.02.020.
- [42] J. H. Teoh, S. M. Tay, J. Fuh, and C. H. Wang, "Fabricating scalable, personalized wound dressings with customizable drug loadings via 3D printing," *J. Control. Release*, vol. 341, no. September 2021, pp. 80–94, 2022, doi: 10.1016/j.jconrel.2021.11.017.
- [43] E. Ilhan *et al.*, "Development of Satureja cuneifolia-loaded sodium alginate/polyethylene glycol scaffolds produced by 3D-printing technology as a diabetic wound dressing material," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 161, pp. 1040–1054, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.06.086.
- [44] Z. Muwaffak, A. Goyanes, V. Clark, A. W. Basit, S. T. Hilton, and S. Gaisford, "Patient-specific 3D scanned and 3D printed antimicrobial polycaprolactone wound dressings," *Int. J. Pharm.*, vol. 527, no. 1–2, pp. 161–170, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.04.077.