

Biyoparçaları Doğal ve Sentetik Polimerlerin Yara Örtülerinde Kullanımı

SümeYra PANCUR*, Erem BİLENSOY **, Sema ÇALIŞ ****

Use of Biodegradable Natural and Synthetic Polymers in Wound Dressing

SUMMARY

Wound healing is an extremely complex process consists of hemostasis, inflammation, cell proliferation and scar tissue remodeling phases. Delay or disruption of this process causes not only important health problems which impair the quality of patients' life but also a socio-economic burden for health systems. Thus various wound dressing designs are being developed that can meet the needs for different wound types and healing phases in order to ensure effective wound management. Natural or synthetic biodegradable polymers with adaptable flexible properties are considered as alternative biomaterials for wound healing applications. While natural polymers are preferred due to their biocompatibility, similarity to the extracellular matrix and cellular interactions, synthetic degradable polymers are widely used because of their low immunogenicity and ability to be synthesized in line with determined specifications. Wound dressings made of biodegradable polymers do not require a second procedure for removal. Also minimizing contact with the wound area in the treatment reduces the risk of infection and increases patient compliance. Polymeric wound dressings which play an active role in wound healing by keeping the wound environment moist and preventing the formation of microbial biofilms, could be in alginate, hydrogel or hydrocolloid structure, film or foam form. Also there are tissue engineering products made of polymeric scaffolds which keratinocytes and fibroblast cells are cultured on. In this article, the properties of biodegradable polymers used in wound dressings and their role in wound healing are summarized; film, foam, hydrogel, hydrocolloid, alginate dressings and tissue engineered skin substitutes are reviewed and commercialized biodegradable polymeric wound dressings have been mentioned.

Key Words: Wound healing, wound management, biodegradable polymers, natural and synthetic polymers, bioactive wound dressings.

Biyoparçaları Doğal ve Sentetik Polimerlerin Yara Örtülerinde Kullanımı

ÖZ

Yara iyileşmesi; hemostaz, enflamasyon, hücre çoğalması ve skar dokusunun yeniden şekillendirilmesi aşamalarından oluşan son derece karmaşık bir süreçtir. Bu sürecin gecikmesi ya da bozulması, hastaların yaşam kalitesini düşürerek önemli sağlık sorunlarına yol açmanın yanı sıra, sağlık sistemleri için de sosyo-ekonomik bir yük getirmektedir. Bu nedenle, etkili yara iyileşme sürecinin sağlanabilmesi için farklı yara tiplerine ve iyileşme fazlarına yönelik ihtiyaç duyulan gereksinimleri karşılayabilecek çeşitli yara örtüsü tasarımları geliştirilmektedir. Uyarlanabilen esnek özelliklere sahip, doğal ya da sentetik biyoparçaları polimerler ise yara iyileştirme uygulamaları için alternatif biyomalzemeler olarak değerlendirilmektedir. Doğal polimerler biyoyumlulukları, ekstraselüler matrikse benzerlikleri ve hücre etkileşimleri nedeniyle tercih edilmekteyken sentetik parçaları polimerler düşük immünojenite göstermeleri ve belirlenen spesifikasyonlar doğrultusunda sentezlenebilme üstünlükleri açısından yaygın olarak kullanılmaktadır. Biyoparçalanabilir doğal ya da sentetik polimerlerden üretilen yara örtülerinin çıkarılmaları için ikinci bir işlem gerekmemekte, tedavide yara bölgesiyle temasın en aza indirgenmesi enfeksiyon riskini de azaltmakta ve hasta uyuncunu artırmaktadır. Yara çevresini nemli tutarak yara iyileşmesinde aktif bir rol oynayan, mikrobiyal biyofilmlerin oluşmasını önleyen polimerik yara örtüleri aljinat, hidrojel ya da hidrokolloid yapıda, film ya da köpük formunda hazırlanabilmektedir, ayrıca, keratinosit ve fibroblast hücrelerinin kültüre edildiği polimerik iskelelerden oluşan doku mühendisliği ürünleri de bulunmaktadır. Bu makalede, yara örtülerinde kullanılan biyoparçaları polimerlerin özellikleri ve yara iyileşmesindeki rolleri özetlenmekte, biyoparçaları polimerlerden üretilen film, köpük, hidrojel., hidrokolloid, aljinat yara örtüleri ve doku mühendisliği ürünleri, deri ikameleri, incelenmekte ve ticarileştirilmiş örneklerine yer verilmektedir.

Anahtar kelimeler: Yara iyileşmesi, yara tedavisi, biyoparçaları polimerler, doğal ve sentetik polimerler, biyoaktif yara örtüleri.

Received: 05.01.2022

Revised: 26.05.2022

Accepted: 31.05.2022

* ORCID: 0000-0001-6585-3635, Hacettepe Üniversitesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06100, Ankara

** ORCID: 0000-0003-3911-6388, Hacettepe Üniversitesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06100, Ankara

*** ORCID: 0000-0003-1778-5142, Hacettepe Üniversitesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06100, Ankara

* Corresponding Author: Sema Çalış

Tel. +90 312 305 3011, Fax: +90 312 310 0906

e.posta: scalis@hacettepe.edu.tr

GİRİŞ

Yara; fiziksel, termal ya da kimyasal etkenler sonucunda veya altta yatan fizyolojik bir durumun varlığında ciltteki, iç organlardaki normal anatomik bütünlüğün ve fonksiyonun bozulması olarak tanımlanmaktadır (Dhivya ve ark., 2015; Mayet ve ark., 2014).

Yara iyileşmesi doku hasarının meydana geldiği andan itibaren başlayan; doku bütünlüğünü ve homeostazı yeniden sağlamak, aktive ve koordine etmek için çeşitli hücre tiplerini (bağışıklık hücreleri, endotelial hücreler, keratinositler ve fibroblastlar) ve yolaklarını içeren dinamik ve karmaşık bir fizyolojik süreçtir. Birbiriyle iç içe geçen 4 farklı aşamadan oluşur; i) koagülasyon ve hemostaz fazını (ii) enflamasyon (iii) yeni dokuların ve kan damarlarının oluştuğu proliferasyon ve (iv) yeni dokuların yeniden şekillendirilmesinin gerçekleştiği matürasyon fazları izler. Sürecin gecikmesi ya da bozulması uzun süreli ve aşırı enflamasyona, kalıcı enfeksiyonlara, ilaca dirençli mikrobiyal biyofilmlerin oluşmasına ve dermal/epidermal hücrelerin onarıcı uyarılara yanıt vermemesine neden olmaktadır (Summa ve ark., 2018). Etkili yara yönetiminin sağlanamadığı durumlarda anormal yara iyileşmesi (keloid, hipertrofik skar oluşumu vb.) görülebilir, yara akut fazdan kronik faza geçebilir. İyileşmeyen yaraların, yaşam kalitesini düşüren önemli sağlık sorunlarına yol açmasının yanı sıra sağlık sistemleri için sosyo-ekonomik bir yük getirdiği belirtilmektedir (Man ve Hoskins, 2020).

1962'nin ortalarına kadar önem verilmeyen yara iyileştirme araştırmaları, Winter'ın (1962) tasarladığı yara filminin ya da "örtüsü"nü, domuz derisinde geliştirilmiş yara modelinde epitelizasyon hızını, açık kalan yaraya göre iki kat artırdığını ortaya koyduğu çığır açan çalışmasının ardından hız kazanmıştır (Kamoun ve ark., 2017).

Daha önce yara yönetiminde farklı derecelerde absorpsiyon kapasitesine sahip doğal ya da sentetik

bandajlar, hidrofil pamuk, gazlı bezler ve sargı bezleri, yara eksüdasının (sıvısının) buharlaşmasına izin vererek yarayı kuru tutmak ve bakterilerin neden olabileceği enfeksiyonlardan yara bölgesini korumak için kullanılmaktayken artık epitel hücrelerinin hareket etmesine izin veren, yara çevresini nemli tutan, oksijen sirkülasyonunu sağlayan ve bakteriyel yükü azaltan interaktif ve biyoaktif yara örtüleri klinikte yer almaktadır (Boateng ve ark., 2008).

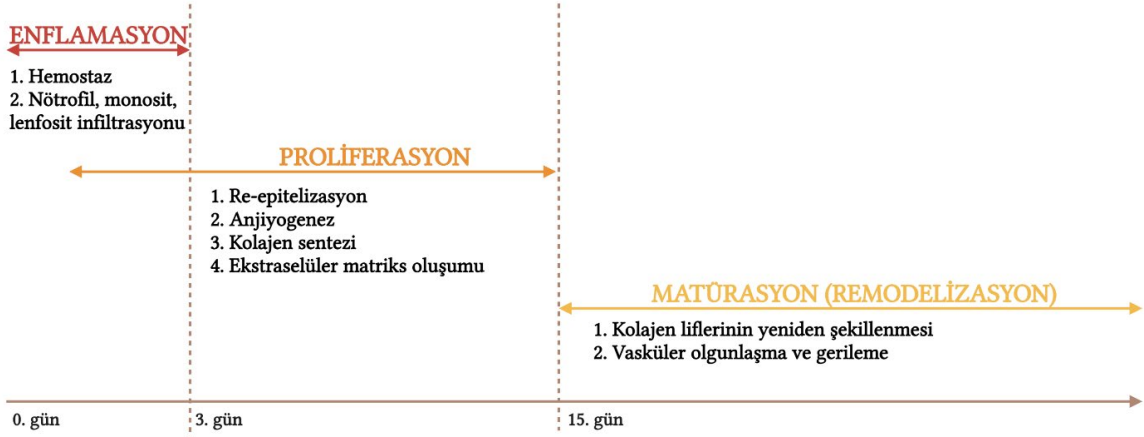
Hem akut hem de kronik yaraların iyileşmesinde destekleyici, aktif bir rol oynayan biyoparçalanır, biyoyumlu, gelişmiş terapötik yara iyileştirme tasarımları ise yeni nesil yara bakımı için ihtiyaç duyulan gereksinimleri karşılamakta ve umut verici bir yaklaşımı temsil etmektedir (Summa ve ark., 2018).

Fonksiyonlarını tamamladıktan sonra implantasyon bölgesinde *in vivo* olarak parçalanır ve resorpsiyona uğrayarak biyolojik sistemden uzaklaştırılan polimerlerin biyomalzemelerde kullanılması, revizyon cerrahisini ve buna bağlı olarak gelişebilen enfeksiyon riskini ortadan kaldırmaktadır. Çıkarılması gereken bazı yara örtülerinde görüldüğü gibi yeni oluşan cilt katmanlarının tipik "kopması" meydana gelmez ve kozmetik açıdan daha iyi sonuçlar elde edilir. Doku reaksiyonu ve enflamatuvar yanıt biyoparçalanmayan sistemlerle karşılaştırıldığında tartışılır düzeydedir. Bununla birlikte hasta konforu ve uyuncu sağlanmaktadır (Anju ve ark., 2020; Las Heras ve ark., 2020).

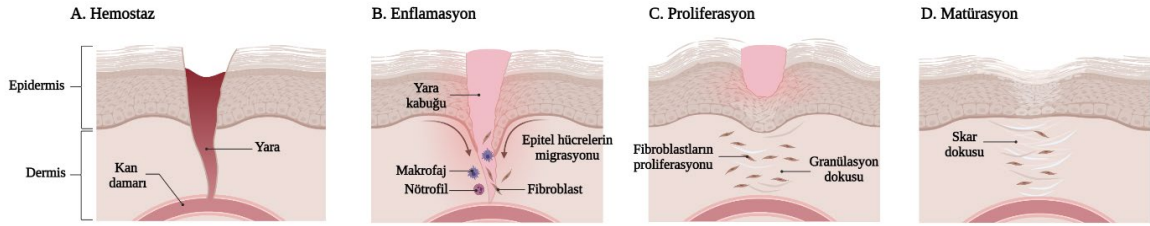
Bu makalede; yara örtülerinde kullanılan biyoparçalanır polimerler özetlenecek, piyasadaki biyoparçalanır polimerlerden üretilen film, köpük, aljinat, hidrojel, hidrokolloid yara örtülerinin özelliklerine ve yara iyileştirmedeki rollerine yer verilecek, ayrıca, doku mühendisliği ürünleri üzerinde de durulacaktır.

YARA İYİLEŞMESİ

Yaralanmayı izleyen süreçte yara iyileşmesi, koordineli bir şekilde gerçekleşen ve kısmen birbiri ile örtüşen fazlardan meydana gelir (Şekil 1., Şekil 2.)



Şekil 1. Yara iyileşme fazlarının zaman çizelgesi. [BioRender.com](https://www.biorender.com) ile oluşturuldu.



Şekil 2. Yara iyileşmesinin şematik olarak gösterimi. [BioRender.com](https://www.biorender.com) ile oluşturuldu.

Hemostaz, başlangıç aşamasını oluşturur ve kanamanın kontrol altına alınması için vazokonstriksiyon ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu gerçekleşir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) ve epidermal hücre proliferasyonunu uyaran epidermal büyüme faktörü (EGF) salgılanır (Broughton ve ark., 2006). Enflamatuvar faz ve fibroblast proliferasyonu gibi yara iyileşmesinin farklı basamaklarında rol oynayan granüosit makrofaj koloni stimüle edici faktör de (GM-CSF) keratinositler, endotel hücreleri ve lökositler tarafından üretilir (Memişoğlu ve ark. 1997).

Kanama kontrol altına alındığında, 2-4 saat içerisinde enflamatuvar hücrelerin yara bölgesine infiltrasyonu izlenir. Nötrofiller yara bölgesindeki istilacı mikroorganizmaları ve hücre kalıntıları temizler-

ken daha fazla hasara neden olabilecek proteazlar ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretebilirler. Makrofajlar, yara iyileşmesinin ilerlemesi için görevlerini tamamlayarak apoptoza uğrayan nötrofillerin de dahil olduğu apoptotik cisimleri fagosite ederler ve doku rejenerasyonunu desteklemek için keratinositleri, fibroblastları ve anjiyogenez uyarırlar. T-lenfositler, makrofajlardan sonra yara bölgesine göç ederler ve geç proliferasyon/erken matürasyon fazında pik yaparlar (Guo ve DiPietro, 2010; Memişoğlu ve ark. 1998). CD4+ hücreleri (T-yardımcı hücreleri) maksimum hızda yara kapanmasını sağlayarak yara iyileşmesinde olumlu bir rol oynar (Boyce ve ark., 2000).

Enflamasyon fazını takip eden proliferasyon fazı epitelizasyon, anjiyogenez, granülasyon dokusunun oluşumu ve kolajen birikimiyle karakterizedir. Yara

yüzeyi boyunca keratinozidler migrasyon ve çoğalma gösterir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), yeni kan damarlarının gelişimini uyarır. Fibroblastlar, kolajen biyosentezini ve kolajen lifleri arasındaki çapraz bağlanma derecesini organize ederek yaranın gerilme gücünü belirler. Ayrıca, granülasyon dokusunun kritik unsurları olan elastin üretiminden ve ekstraselüler matriksin (ESM) oluşumundan sorumludur (Janis ve Harrison, 2014; Gantwerker ve Hom, 2012).

Yara açıklığının kapanmasıyla birlikte, yıllarca sürebilen ve cilt dokusunun olgunlaşmasını içeren remodellizasyon fazı başlar. Kılcal damarların gelişimi durur ve vasküler yoğunluk normale döner. Yaranın yeniden şekillenmesi ilerledikçe daha sıkı yapıdaki tip I kolajen, granülasyon dokusundaki tip III kolajenin yerini alır. Bu süreç, eşzamanlı olarak gerçekleşen tip I kolajen sentezi ve tip III kolajen lizininin bir sonucudur ve bunu ESM'nin modifikasyonu izlemektedir (Rodrigues ve ark., 2019).

YARA İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Yara iyileşmesinde biyolojik sistemler arasındaki bu koordineli etkileşimler çeşitli sistemik ve lokal faktörlerden etkilenir. Venöz yetmezlik, enfeksiyon, ölü veya nekrotik dokuların varlığı, tekrarlayan travmalar ve hipoksi gibi lokal faktörler iyileşme süresini uzatabilir. Bireyin hastalık durumuyla birlikte kullanılan ilaçlar, yaş, cinsiyet, hormonlar, stres ve beslenme ise yara iyileşmesini etkileyen sistemik faktörler arasında gösterilmektedir. (Guo ve DiPietro, 2010).

Doku hasarının şiddetli ya da kronik olduğu ve hem parankimal hücrelerin hem de dokunun stromal çerçevesinin zarar gördüğü durumlarda iyileşme rejenerasyon (kaybedilen doku bileşenlerinin aynı şekilde tekrar kazanılması) ile gerçekleştirilemeyebilir. Bu koşullar altında ana iyileşme sürecinde yara, kolajen ve diğer ESM bileşenlerinin birikmesiyle onarılır. Onarım, bir dokuyu eski haline getirmektense "yamalayan" fibroproliferatif bir yanıttır ve aşırı miktarda kolajen birikimi hipertrofik skar ya da keloid oluşmasına neden olmaktadır. Hipertrofik skarların

ve keloidlerin tedavisi zordur ve meydana gelmeden önlenmeleri en iyi tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle yara yönetiminin amacı, yarayı en az skar oluşumu ile mümkün olan en kısa sürede iyileştirmektir (Karakaş ve ark., 2012).

YARA TEDAVİSİNDE KULLANILAN YARA ÖRTÜLERİ

Yara örtüleri; bitkilerin, hayvan yağlarının, balın yara yüzeyine ham uygulamalarından doku mühendisliği ile üretilen yapı iskelelerinin yara bakımında kullanılmasına kadar yıllar içerisinde geliştirilmiştir. Yara çevresi temizliğinin öneminin farkına varılması ve cerrahideki iyi aseptik uygulamaları yara yönetiminde kullanılan malzemelerin de değişmesine yol açmıştır. Günümüzde yara iyileşmesini desteklemek amacıyla yara çevresinin nemli tutulmasında, büyüme faktörlerinin yara bölgesine uygulanmasında, vitaminlerin ve antibakteriyel özellik gösteren maddelerin kontrollü salımının sağlanmasında ve iyileşmesi zor olan kronik yaralar için hücre ve doku yenilenmesine yardımcı olması hedeflenen daha gelişmiş uygulamalarda doğal ve sentetik polimerler kullanılmaktadır (Boateng ve ark., 2008). Şekillendirilebilir polimer kimyası, ihtiyaçlar doğrultusunda istenilen mekanik ve fiziksel özelliklere sahip malzemelerin üretilebilmesine olanak tanımaktadır. Medikal teknolojiye güncel yaklaşım ise biyoparçalanmayan polimerlerin yerine biyoparçalanır polimerleri koyma eğilimindedir (Anju ve ark., 2020; Ulery ve ark., 2011).

Kasım 1999'da yara örtülerinin tanımlanmasını ve sınıflandırılmasını yayımlayan Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA); i) harici kullanım için resorbe olmayan gazlı bez/sünger yara örtülerini, ii) hidrofilik yara örtülerini, iii) oklüzif yara örtülerini ve iv) hidrojel yanık ve yara örtülerini sınıf I tıbbi cihaz olarak değerlendirmekteyken normal yara iyileşme sürecini hızlandırmayı, tam kalınlıkta deri greftlerinin yerini alabilmeyi (ör., yapay deri ikameleri) veya tam kalınlıktaki (3. derece) yanıkları tedavi etmeyi amaçlayan yara örtülerini sınıf III tıbbi cihaz kategorisinde tutmaktadır (FDA, 2016).

Tasarımlarında kanamayı durdurma, enfeksiyonu azaltma, yara eksüdasını absorplayabilme, debridmanı destekleme, kullanım kolaylığı sağlama, biyolojik olarak parçalanabilme, kolay sterilize edilebilme, toksik olmama, iyi su buharı ve gaz geçirgenliğine sahip olma gibi özelliklerin göz önünde bulundurulduğu yara örtüleri; pasif yara örtüleri, interaktif yara örtüleri, biyoaktif yara örtüleri olarak sınıflandırılmaktadır (Sezer ve Cevher, 2011).

Pasif yara örtüleri, gazlı bez ya da sargı bezi gibi, yara tedavisinde yaranın üzerini kapatarak dış ortama temasını engelleyen, kanamayı kontrol eden ve yara eksüdasının buharlaşmasına izin vererek yarayı kuru tutan ürünleri kapsamaktadır. İnteraktif yara örtüleri ise pasif yara örtülerinin aksine, yara çevresinde nemli ortam sağlayarak re-epitelizasyonu iyileştiren, su buharı ve gaz geçirgenliği olan ve mikrobiyal enfeksiyonlara karşı bariyer görevi gören iyi mekanik özelliklere sahip ürünlerdir. Biyoaktif yara örtüleri, doku mühendisliği ürünlerini de içermekte ve normal yara iyileşme sürecinde ve yeni doku oluşumunda rol oynamaktadır. Ayrıca yara örtüleri, yaradaki işlevlerine (debridman, antibakteriyel, oklüzif, absorban, adeziv), üretimlerinde kullanılan materyale (hidrokolloid, aljinat, kolajen) ve formlarına (merhem, film, köpük, jel) göre de gruplandırılabilir (Boateng ve ark., 2008; Alven ve ark., 2020).

İlerleyen bölümde biyoparçalanır polimerlerden üretilen film, köpük, hidrokolloid, aljinat ve hidrojel yara örtülerine yer verilmekte ve Tablo 1'de de üstünlükleri, sakıncaları ve klinikteki kullanımları özetlenmektedir.

YARA ÖRTÜLERİNDE KULLANILAN BİYO-PARÇALANABİLİR POLİMERLER

Biyoparçalanma terimi tipik olarak parçalanmanın biyolojik varlıkları ve ortamları içerdiği durumlar için kullanılmaktadır. Vücut sıvıları, hücresel aktiviteler, enzimatik reaksiyonlar gibi faktörlerle *in vivo* olarak parçalanabilen polimerlerin, biyoyumlu parçalanma ürünlerine sahip olmaları ve parçalanma ürünlerinin resorpsiyona uğrayarak biyolojik sistemden uzaklaştırılabilmeleri gerekir (Tuncay ve Çalış, 1999). Materyalin parçalanma süresi, iyileşme veya

rejenerasyon süreciyle senkronize olmalı, parçalanmayla materyalin mekanik özelliklerinde meydana gelen değişiklikler iyileşme veya rejenerasyon sürecini etkilememelidir (Nair ve Laurencin, 2007).

Biyoparçalanır doğal polimerik yara örtülerinin tasarımında alginat, kolajen, dekstran, hyaluronik asit, jelatin gibi polimerler kullanılırken biyoparçalanır sentetik polimerik yara örtüleri bunlarla sınırlı olmamakla birlikte poli(laktik asit) (PLA), poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA), poli(glikolik asit) (PGA), poli(ϵ -kaprolakton) (PCL) ve poliüretan polimerlerini içermektedir (Mir ve ark., 2018).

Yara örtülerinde kullanılan biyoparçalanabilir doğal polimerler

Biyouyumlulukları, biyoparçalanabilirlikleri, ESM'ye benzerlikleri ve iyileşme yanıtını koordine eden hücrelerle etkileşimleri nedeniyle doğal polimerler, yara mikro-çevresini daha iyi taklit etmek ayrıca yapısal ve fonksiyonel iyileşmeyi uyarmak için cilt yenilenmesinde ve doku onarımında sıklıkla kullanılmaktadır. Antibakteriyel, antienflamatuvar, nemlendirici ya da hemostatik özelliklere de sahip olabilen doğal polimerlerin sayısız üstünlüğü bulunmaktadır (Mogoşanu ve Grumezescu, 2014; Gruppuso ve ark. 2021).

Ancak bu gruptaki polimerlerin büyük ölçekteki ticari üretim için sınırlı olmaları, kaynağa bağlı olarak varyasyonlarının bulunması, mekanik özelliklerinin ve degradasyon hızlarının kontrol edilmesinin güç olması ve saflaştırılmalarındaki zorluk sakıncaları olarak gösterilmektedir. İmmünolojik yanıt oluşturma ve mikrobiyal yük taşıma riskleri de göz ardı edilememektedir (Song ve ark., 2018; Tuncay ve Çalış, 1999). Bunların yanı sıra kitosan, kolajen, jelatin gibi polimerlerin hayvan doku bileşenlerinden elde edilmesi etik açıdan değerlendirilmesi gereken bir durumdur (Phelan ve Council, 2019).

Kolajen

Kolajen, tekrarlayan aminoasit dizilerinden oluşan proteinlerin üçlü sarmal yapısıdır. Son derece dinamiktir, gerekli fizyolojik işlevler için sürekli olarak yeniden şekillenmektedir. ESM'nin ana bileşenidir ve

yara iyileşme sürecinde pıhtılaşmanın indüklenmesinden yara izinin oluşumuna ve görünümüne kadar rol oynamaktadır (Song ve ark., 2018; Arif ve ark., 2021). Yaralanmayı takip eden enflamatuvar fazda, kolajenin degradasyonu sonucu oluşan Arg-Gly-Asp (RGD) tripeptidi makrofajlar için kemotaktik, fibroblastlar içinse mitojeniktir ve granülasyon dokusunun oluşumunu desteklemektedir (Bellis, 2011).

Genellikle, sığır veya domuz derisi ve tendonlarından elde edilmektedir; ancak hayvansal kaynaklı kolajenin saflaştırılması için yüksek maliyet gerektirmesi, değişen fizikokimyasal ve parçalanma profili ve bulaşıcı hastalık etkenlerini taşıma riskine karşı araştırmalar, rekombinant insan kolajeni üretebilen sistemler üzerine yönelmektedir (An ve ark., 2014).

Doku mühendisliği uygulamalarında cilt yapısına benzer modeller oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır. Piyasada sünger, film ve hidrojel formlarında bulunan kolajen yara örtülerinin üçüncü derece yanıklar ve kuru yaralar için kontrendike olduğu ayrıca antimikrobiyal aktivite göstermediği de belirtilmektedir (Sahana ve Rekha, 2018).

Aljinat

Kahverengi alglerin (*Macrocystis pyrifera*, *Laminaria hyperborea*, *Ascophyllum nodosum*) hücre duvarlarında doğal olarak bulunan anyonik bir polisakarittir. Aljinik asit ve tuzlarının yanı sıra aljinik asit türevleri de "aljinat" olarak adlandırılmaktadır. β -D(1-4)-mannuronik asit (M) ve α -L(1-4)-guluronik asit (G) monomerlerinden oluşur. M-bloklarının ve G-bloklarının yinelenmesiyle (MMGGG) diblok kopolimer yapısında olabileceği gibi MG-bloklarının tekrarlamasıyla (MGMGMG) ardışık kopolimer yapısında da olabilir. M ve G bloklarının dağılım paterni, polimerin viskozitesini, jel oluşturma kapasitesini ve sıvı absorplayabilme yeteneğini etkilemektedir (Szekalska ve ark., 2016).

Biyouyumlu olması, hemostatik etki göstermesi, uygun maliyet gerektirmesi, iki değerlikli katyonların (Ca^{2+}) varlığında iyon değişimiyle yara yüzeyinde hidrojel oluşturarak yara iyileşmesi için gerekli olan nemi

sağlaması ve yüksek derecede su/vücut sıvılarını absorplayabilme kapasitesi nedeniyle yara örtülerinin üretilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Cai ve ark., 2018).

Kitosan

Kitosan, deniz kabuklularının dış iskeletinde bulunan kitinin N-deasetilasyonu ile elde edilen, β -1,4-bağlı D-glukozamin (GlcN) ve N-asetil-D-glukozamin (GlcNAc) monomerlerinin farklı oranlarından oluşan lineer yapıda, polikatyonik bir aminopolisakarittir (Colobatiu ve ark., 2019). N-asetil-D-glukozamin birimlerinin, polimerin toplam birim sayısına (D-glukozamin ve N-asetil-D-glukozamin birimleri) oranı kitosanın "asetilasyon derecesi"ni belirlemektedir. Deasetilasyon reaksiyonunun koşulları değiştirilerek farklı asetilasyon derecesine sahip polimerlerin üretimi sağlanabilmektedir. Asetilasyon derecesi, kitosanın çözünürlüğünü, kristallikliğini, yük yoğunluğunu ve enzimatik bozunma hızını etkileyen bir parametre olarak kabul edilir (Lim ve ark., 2008). Keratinositlerin ve fibroblastların adezyonunun ve proliferasyonunun asetilasyon derecesinden etkilendiği de bildirilmektedir (Çakmak ve ark., 2009).

Yapısında bulunan amin ($-NH_2$) ve hidroksil ($-OH$) fonksiyonel gruplarının çapraz bağlama maddeleriyle reaksiyonu sonucu farklı özellikler kazandırılabilen, amin gruplarının, pH 6,3'ün altında amonyum gruplarına dönüşmesinden yararlanılarak pH'ya duyarlı malzemeler üretilmektedir (Pellá ve ark., 2018). Bunların yanı sıra, kitosanın antitrombojenik özellikler sunan hemostatik bir madde gibi davranması, viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı konağın bağışıklık sistemini uyarması, düşük toksisite göstermesi (Çakmak ve ark., 2009), güçlü adeziv özelliği, film oluşturma kapasitesi de yara iyileştirmede geniş bir uygulama alanı sağlamaktadır (Huang ve Fu, 2010).

Hyalüronik Asit

ESM'nin yapısında bulunan hyalüronik asit, D-glukuronik asit ve N-asetil-D-glukozamin birimlerinden oluşan, *in vivo* moleküler ağırlığı 2×10^4 - 1×10^8 Dalton arasında değişebilen lineer bir glikozaminog-

likandır. Fizyolojik pH'da, hyalüronan veya hyalüronat olarak adlandırılan tuz formundadır (Fallacara ve ark., 2018).

Molekül ağırlığı biyolojik fonksiyonlarını etkileyen temel faktördür ve yapısı, farklı moleküler ağırlıklarda üretilebilmesine olanak tanımaktadır. Düşük moleküler ağırlıktaki hyalüronik asit pro-anjiyogeniktir ve ESM'nin yeniden şekillenmesinde yer alan büyüme faktörlerinin yanı sıra pro-enflamatuvar sitokinlerin salımını da uyarılmaktadır. Yüksek moleküler ağırlıktaki hyalüronik asit ise enflamatuvar hücrelerin migrasyonunu ve enflamatuvar sitokinlerin seviyesini kontrol ederek anti-enflamatuvar etki göstermektedir. İçerdiği karboksil ve hidroksil grupları, hyalüronik asidin hidrofilik özellikte olmasını, yara eksüdasını absorbe etmesini ve hücre adezyonunu güçlendirmesini sağlamaktadır (Graça ve ark., 2020). Ayrıca, yüksek higroskopikliği sayesinde doku hidrasyonunu düzenlemede kilit bir rol oynadığı belirtilmektedir (Longinotti, 2014).

Jelatin

Kolajenin asit ya da alkali hidrolizinden türetilen tek sarmallı bir protein olan jelatin kolaylıkla degradasyona uğrayabilmektedir. B tipi jelatin iyi biyoyumluluk özellikleri gösterirken A tipi jelatin viskoz çözeltiler oluşturmaktadır (Arif ve ark., 2021). Jelatinin mekanik ve termal özellikleri, çapraz bağlanma derecesine, kolajen kaynağına ve ekstraksiyon yöntemine bağlı olarak değişebilmektedir (Song ve ark., 2018).

İçerdiği peptid dizileri hücrelerdeki integrin reseptörlerinin tanınmasını sağlayarak hücrelerin adezyonunu destekler. Ayrıca, cildin yenilenmesi için gerekli olan nanolif yapıları oluşturma eğilimindedir. Nanolifler, geniş spesifik yüzey alanına, yüksek gözenekliliğe ve iyi geçirgenliğe sahip olmaları nedeniyle ESM'yi taklit edebilir (Zheng ve ark. 2018). Doku mühendisliğinde yapı iskele bileşeni olarak kullanılan jelatin, iskelelerde hücrelerin migrasyonunu, yayılmasını ve proliferasyonunu önemli ölçüde iyileştirmektedir. Degradasyon kinetiği ve jelleşme özellikleri ise ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesinde çok yönlülük sunmaktadır (Su ve Wang, 2015).

Dekstran

Dekstran, α -1,6-bağlı D-glukoz monomerlerinden oluşan dallı yapıda bir polisakkarittir. Toksik olmaması, değiştirilebilir fonksiyonel gruplarının bulunması ve kanıtlanmış klinik güvenliliğiyle doku mühendisliği alanında yapılan çalışmalarda dikkat çekmektedir (Zhao ve Jalili, 2022).

Büyüme faktörü salgılanmasını ve hücre proliferasyonunu uyaran fibroblastlar üzerindeki spesifik glukoz reseptörleri ile etkileşir bu nedenle biyoyumluluğu, biyoparçalanabilirliği ve hidrofilitesinin yanı sıra yara tedavisinde ESM'deki glikozaminoglikanların bir analogu olarak da kabul edilir (Gruppuso ve ark., 2021). Kullanıldıkları yara örtüsü tasarımlarında su buharı iletimini ve şişme kapasitesini artırdıkları (Kamoun ve ark., 2017), endotel hücrelerinin yara bölgesine migrasyonunu kolaylaştırdıkları ve tedavi sırasında hızlı neovaskülarizasyonu destekledikleri belirtilmektedir (Sun ve ark., 2011).

Yara örtülerinde kullanılan biyoparçalanır sentetik polimerler

Sentetik parçalanır polimerler ise doğal polimerlere göre düşük immunojeniteye sahiptir. Belirlenen spesifikasyonlar (molekül büyüklüğü, yük, hidrofobisite ve ilaç yükleme kapasitesi) doğrultusunda sentezlenebilmeleri, seriden seriye tekdüzeliğin sağlanabilmesi (Vaid ve ark., 2020), hazırlık ve saklama süresince mekanik dayanıklılıklarını koruyabilmeleri sentetik polimerlerin üstünlükleri arasında sayılmaktadır.

Ancak hücresel etkileşimleri desteklemediklerinden daha uzun iyileşme süresi gerekebilir. Parçalanma ürünlerinin toksisitesi değerlendirilmelidir. Kötü biyoyumluluk gösterebilirler bu da ciddi enflamatuvar yanıtların oluşmasına neden olabilir (Gruppuso ve ark., 2021).

Poliesterler

Vücuttan atılabilmeleri için molekül ağırlıklarının ortalama 50.000 Dalton'dan az olması gereken polies- ter grubu polimerler düşük toksisite gösterirler (Ulery ve ark. 2011). FDA tarafından onaylı poliesterler PLA,

PGA, poli(hidroksi bütirat) (PHB) ve PCL ticari olarak kolaylıkla temin edilebilmekte ve biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Başlangıç materyali olarak FDA onaylı polimerlerin tercih edilmesi, daha hızlı bir pazara çıkma olanağı sağlamaktadır (Arif ve ark. 2021).

Poliesterlerin fizyolojik sistemlerde şişme davranışlarını etkileyen hidrofobik profilleri, PGA hariç olmak üzere, tıbbi uygulamalarda bir sakınca oluşturmaktadır. Çoğu poliesterin yüzey enerjisi, hidrofilik olmayan karakterlerinin bir sonucu olarak oldukça düşüktür, bu da zor ıslanabilirliğe ve yavaş parçalanmaya neden olmaktadır. Zor ıslanabilirlik ise biyoyuymuluğu olumsuz yönde etkilerken implant materyali ile canlı doku arasında da yetersiz etkileşime yol açmaktadır. PGA, bulk erozyonla vücut tarafından metabolize edilebilen ve idrarla atılabilen ya da Krebs döngüsünde karbondioksit ve suya dönüştürülebilir glisin ve glikolik asite parçalanır. Bu nedenle immün ya da toksik yanıt oluşturması beklenmez ancak parçalanma hızı yüksek olduğunda ortaya çıkan asidik parçalanma ürünleri kullanımlarını kısıtlar. Metil gruplarının varlığı nedeniyle PGAdan daha hidrofobik olan PLA, daha yavaş bir parçalanma hızına sahiptir. Glikolik asidin aksine laktik asidin optik olarak aktif iki formu (L-laktik asit ve D-laktik asit) bulunmaktadır. Optik olarak aktif monomerlerin polimerizasyonu ile poli(L-laktik asit) (PLLA) veya poli(D-laktik asit) (PDLA) elde edilmektedir. PLLA moleküler ağırlığına bağlı olarak yaklaşıklık %37 kristalliktir. PGA ile karşılaştırıldığında PLLA daha yavaş biyoparçalanmaktadır. PLGA kopolimeri ise biyoyuymuluk, mekanik dayanıklılık ve istenen şekil ve boyutlarda manipüle edilebilme gibi birçok önemli özelliğe sahiptir. Üç boyutlu yapı iskelelerinde hücre adezyonunu ve proliferasyonunu sağlamaktadır. PCL, nispeten ucuz bir monomer olan "ε-kaprolakton" kullanılarak halka açılma polimerizasyonu ile sentezlenen yarı kristal formda bir diğer poliesterdir. 55–60 °C'lik düşük erime sıcaklığı (T_m) ve -60 °C'lik camsı geçiş sıcaklığı (T_g) polikaprolaktonun kolayca işlenmesini sağlar (Nair ve Laurencin, 2007; Vaid ve ark., 2020). Bu özellikleri onu

absorplanabilir liflerin eğirme yöntemi için alternatif bir madde haline getirir. Elektroeğrilmiş PCL lifleri, ESM'nin lifli yapısını taklit edebilmektedir (Mir ve ark., 2018).

Poliüretan

Poliüretanlar, yaygın olarak yara örtüsü malzemelerinin üretiminde kullanılan başka bir polimer sınıfıdır; eksojen yolla mikroorganizmaların bulaşmasına karşı bir bariyer görevi görme, oksijen değişimini destekleme, su buharı iletimini kontrol etme ve epitelyasyonu hızlandırma özellikleri nedeniyle potansiyel yara örtüsü malzemeleri olarak değerlendirilmektedir (Khil ve ark., 2003). Ancak yara bölgesi çevresindeki nemli ortamı desteklediklerinden ağır eksüdal yaralarda kullanımları uygun bulunmamaktadır (Arif ve ark. 2021).

BİYOPARÇALANIR POLİMERİK YARA ÖRTÜLERİ

Film yara örtüleri

Bir yüzünde adeziv poliüretan katman bulunan film yara örtüleri, su buharının, O₂ ve CO₂ gazlarının geçişine izin veren ancak bakterilere karşı bir bariyer oluşturan şeffaf membranlardır. Son derece elastik ve esnekler bu nedenle istenilen şekle uyarlanabilirler. Şeffaf oldukları için çıkarılmadan da yara iyileşmesinin takip edilebilmesine olanak tanırırlar. Sınırlı absorpsiyon kapasitesine sahip olmaları yüksek eksüdal yaralarda kullanımlarını sınırlar. Yüzeysel ya da az eksüdal yaralar için tercih edilirler (Dhivya ve ark., 2015).

Saf hyalüronik asidin esterleştirilmiş versiyonu olan HYAFF'dan üretilen Hyalofast® film yara örtüsü (Şekil 3.) (Longinotti, 2014), yüzeysel yaraları örtmek ve yara çevresinde nemli bir ortam sağlamak için tasarlanmıştır. 15 x 10 cm boyutlarında steril, esnek ve şeffaftır. Doğrudan lezyon bölgesine uygulanabilmekte ve herhangi bir araç gerektirmeden sabitlenebilmektedir. Hyalofast® film yara örtüsünün kısmi kalınlıkta yüz yanığı olan hastalara uygulandığı klinik çalışmada, hastaların büyük çoğunluğunda skar oluşumu meydana gelmeden ortalama 9 günde iyileşme

sağlandığı kaydedilmiştir. Ayrıca, ağrı duyusunda belirgin bir azalma gözlemlendiği belirtilmiştir. Ürünün bir kez uygulanması ve rezorbe olması tekrar yara örtüsü uygulama ihtiyacını ortadan kaldırdığı için yara bölgesi ile temasın önlenerek enfeksiyon riskinin azaltıldığı raporlanmıştır. Hastanede kalış süresini kısaltılması ve pansuman gerektirmeme üstünlüğü de bulunmaktadır (Yildirim ve ark., 2019).



Şekil 3. Tipik bir film yara örtüsü (Hyalosafe®, Anika Therapeutics S.r.l., Abano Terme, İtalya), (Longinotti, 2014).

Genellikle travma ve ortopedik cerrahide klinik kullanım için piyasada bulunan diğer biyoparçalanabilir yara örtüsü laktik asit-kaprolakton kopolimer bazlı Topkin®'dir (Biomet Merck GmbH). Topkin®, ağırlıklı olabildiği yara örtüsü değişimini en aza indirmek ve steril koşullar altında yüzeysel ve enfekte olmayan yaraları geçici olarak kapatmak için geliştirilmiştir. Biyoparçalanma, kopolimerin, D ve L-laktik aside ve 6-hidroksikaproik aside hidroliziyle yaklaşık 4 hafta içerisinde gerçekleşir. L-laktik asit Cori döngüsünde glukozu dönüştürülebilirken, D-laktik asit renal yolla ya da CO₂ şeklinde akciğerlerden atılabilmektedir (FDA, 2003). pH'nın hidrolitik reaksiyon sırasında asit aralığına doğru kayması bakteriyel çoğalmanın azalmasına ve bununla birlikte epitel hücrelerinin proliferasyonunun artmasına neden olur. Yüksek lokal laktat konsantrasyonu ise kolajen sentezini uyarır (Jürgens ve ark., 2006).

Köpük yara örtüleri

Köpük yara örtüleri sünger formunda da işlenebilen (Maye ve ark., 2014), tipik olarak poliüretan bazlı gözenekli materyallerdir. Son derece absorban özellikte olan köpüklerin absorpsiyon kapasiteleri yapılarına, kalınlıklarına ve gözenek boyutlarına bağlı olarak kontrol edilebilmektedir. Otolitik debridmanı uyaran aynı zamanda su buharı ve gaz alışverişine izin veren köpük yara örtüleri, yara çevresinde nemi korumakta ve termal izolasyon sağlamaktadır. Ülserde, deri transplantlarında ya da orta-ağır eksüdalı yanıklarda uygulanmaktadır.

Üretimlerinde doğal polimerlerin de kullanılmaya başlanmasıyla köpük yara örtülerine benzersiz özellikler kazandırılmıştır. Poliüretan kompozitleriyle, uygulanan kuvvet altında esneklik ve deforme olabilirlik gibi poliüretanın niteliklerini korurken daha iyi dayanıklılık ve ek biyoaktivite elde edilmektedir (Boteng ve ark., 2008; Gruppuso ve ark., 2021). Namviriyachote ve arkadaşları, gümüş nanopartikülleri ile fonksiyonelleştirdikleri poliüretan köpük yara örtüsünü nişasta, yüksek moleküler ağırlıklı kitosan ve jelatin ile birleştirerek köpüğün sertliğini ve gözenekliliğini artırdıklarını bildirmişlerdir (Namviriyachote ve ark., 2020). Bužarovska ve arkadaşları da poliüretanın mekanik özelliklerini, ZnO nanoparçacıklarının antimikrobiyal karakteri ve yara hücre adezyonunu ve büyümesini destekleme yetenekleri ile geliştirmek amacıyla termoplastik poliüretan/ZnO nanokompozit köpükleri üretmişlerdir. 10-60 µm arasında boyutlara sahip birbirine bağlı gözeneklerden oluşan nanokompozit yapı, 8,9 mg/cm²'ye kadar su buharı iletim hızına (WVTR) izin vermektedir (Bužarovska ve ark., 2019).

Köpüklerin çok yönlülüğü; yoğunluk ve gözenek morfolojisi açısından yapılarının ve sistemdeki çoklu fazların bileşimi, şekli ve miktarı açısından da formülasyonlarının istenilen şekilde tasarlanabilmelerine dayandırılmaktadır. Sistemin hafifliği veya yoğunluğu, gözenek boyutu ve dağılımı, açık ya da kapalı gözenekliliği köpüklere özel nitelikler kazandıran tipik yapısal özelliklerdir (Trucillo ve Di Maio, 2021).

Ticarileştirilen CuraSpon® (CuraMedical B.V) (Şekil 4.), yüksek oranda saflaştırılmış jelatin köpükten üretilmiştir. Tek tip gözenek yapısına sahiptir. Kanamayı kontrol etmek için kullanılan ligasyon, dikiş atma veya diğer geleneksel yöntemlerin kullanışsız ya da etkisiz olduğu cerrahi prosedürlerde, kılcal, venöz ve küçük arteriyel kanamalarda hemostazın sağlanması için uygulanmaktadır. Jelatin sünger matriksi trombositleri aktive etmekte, trombositlerin yüzey karakterlerini değiştirirken aynı zamanda agregasyonlarını destekleyen bir dizi madde salgılamalarına ve bu sayede fibrin oluşumu için katalizör görevi görmelerine katkıda bulunmaktadır. 4 hafta içerisinde tamamen emilmektedir (Trucillo ve Di Maio, 2021; CuraMedical, 2017; CuraMedical, t.y.).



Şekil 4. CuraSpon® köpük yara örtüsü (CuraMedical B.V, Hollanda), (CuraMedical, 2017).

Hidrojel yara örtüleri

Hidrojeller, polimer zincirleri arasındaki boşluklarda çok miktarda su tutarak şişebilme özelliğine sahip üç boyutlu çapraz bağlı ağ yapılarıdır. Elastikiyetlerinin doğal dokulara benzerliği, yara yüzeyini soğutarak ağrıyı azaltmaları, yara için nemli bir ortam sağlamaları, gözenekli yapıları sayesinde yara eksüdasını absorplayabilmeleri, gaz alışverişine izin vererek anaerob bakterilerin çoğalmasını önlemeleri yara iyileştirme uygulamalarında akademinin ve endüstrinin ilgisini çekmektedir (Asadi ve ark., 2020; Bagher ve ark., 2020; Cascone ve Lamberti, 2020). Ayrıca, hidrojel matriksine antiinflamatuvar ilaçlar (Kong ve ark.,

2019) ya da büyüme faktörleri yüklenerek ek biyoaktivite oluşturulabilmektedir (Obara ve ark., 2003).

Biyoparçalanır hidrojel yara örtüleri kimyasal ya da fiziksel çapraz bağlı hyalüronik asit, kitosan, selüloz, aljinat, kolajen ve jelatin makromoleküllerinden üretilir (Francesco ve ark., 2018; Mogoşanu ve Grumezescu, 2014; Murray ve ark., 2019). Fiziksel olarak çapraz bağlı hidrojel, pH'nın, sıcaklığın, hidrojen bağ etkileşimlerinin ve iyonik kuvvetlerin değiştirilmesi ile modüle edilebilir (Annabi ve ark., 2014). Bu sistemler, kimyasal modifikasyona gerek duyulmadan ya da bir çapraz bağlayıcı kullanılmadan oluşturulabilir, bu nedenle *in vivo* uygulamalarda güvenli olarak değerlendirilmektedir. Ancak zayıf mekanik özellik gösterdikleri ve hızlı parçalandıkları için gözenek büyüklükleri, jelleşme süreleri ve parçalanma profilleri dahil olmak üzere yapı değişkenlerini kontrol etmek güçtür. Bu durum ürünlerin tasarım esnekliğini de kısıtlamaktadır. Fiziksel olarak bir arada duran materyallere göre kimyasal çapraz bağlı hidrojel daha iyi mekanik özelliklere sahiptir. Bununla birlikte, çapraz bağlanmada polimer ön aktivasyonunu sağlayan ek bir adımın uygulanması ya da bir çapraz bağlayıcının kullanılması, artık kimyasalların ve organik çözücülerin sitotoksik etki göstermesine neden olabilir (Francesco ve ark., 2018).

İyileşme sürecinin tüm aşamalarında (hemostaz, iltihaplanma, hücre göçü/çoğalması ve olgunlaşma) kullanılabilen hidrojel elastik yaprak, amorf jel ya da film şeklinde hazırlanabilir. Yaprak formundaki hidrojel yara çevresine uygun şekilde kesilip uygulanabilirler. Primer örtü olarak kullanılabilir ve adezif ikincil bir örtü gerektirmezler (Boateng ve ark., 2008). Piyasada bulunan Helix3-cm® (Amerx Health Care Corporation) %100 sığır kolajenin üçlü-sarmal liflerinden oluşan ince yaprak şeklinde, yarı şeffaf bir yara örtüsüdür. Yara iyileşme sürecinin daha iyi gözlemlenmesini sağlar ve yara çevresini nemli tutar. Granülasyon dokusunun oluşmasını ve epitelizasyonun gelişmesini destekler. Yanıkların, yaraların, kabarcıkların ve ülserlerin tedavisinde topikal ilaçlarla kombine bir şekilde de kullanılabilir (Cascone ve Lamberti, 2020; Amerx Health Care, t.y.).

Ayrıca polimerizasyon yöntemlerindeki gelişmeler, yaraya doğrudan uygulanabilen ve derin ya da anormal şekilli yaraları tam kapatabilen enjekte edilebilir hidrojellerin üretilmesine olanak sağlamaktadır. Enjekte edilebilir hidrojeller belirli uyarılar altında *in situ* olarak soldan jele dönüşmektedir (Murray ve ark., 2019; Qiu ve ark., 2021). Deng ve arkadaşları altın nanokompozitleri ile yüklenen oksitlenmiş sodyum aljinat ve modifiye edilen jelatinden oluşan enjekte edilebilir biyomimetik hidrojellerin yara iyileşmesini hızlandırdığını ve bakteriyosidal etki gösterdiğini raporlamıştır (Deng ve ark., 2021). Qu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da N-karboksietil kitosan ve oksitlenmiş hyalüronik asit greft edildiği anilin tetramerinden üretilen iletken özellikteki enjekte edilebilir hidrojellerle tam kalınlıktaki cilt kaybı modelinde granülasyon dokusu gelişiminin iyileştirildiği, angiogenezin ve kolajen birikiminin desteklendiği belirtilmiştir (Qu ve ark., 2019).

Aljinat yara örtüleri

Aljinat yara örtüleri genel olarak ameliyat sonrası enfekte yaralar ve bacak ülserleri dahil olmak üzere eksüdal yaraları tedavi etmek için kullanılmaktadır. Dondurarak kurutma ile hazırlanan gözenekli tabakalar ya da yara boşluklarına doldurulabilen lifli yapılar şeklinde bulunmaktadır (Mir ve ark., 2018).

Aljinat yara örtüleri iki değerlikli katyonların varlığında iyonotropik jelleşmeye uğrar. Kalsiyum iyonlarının yara yatağında bulunan sodyum iyonları ile yer değiştirmesi sonucu oluşan hidrofilik jel, yara çevresindeki salgıları sınırlandırır ve bakteriyel kontaminasyonu en aza indirir. Aynı zamanda doku rejenerasyonunu uyaran nemli bir ortam yaratır. Bunlara ek olarak, salınan kalsiyum iyonları koagülasyon kaskadında da aktif bir rol oynar. Sıvılara maruz kaldıktan sonra daha esnek jeller oluşturan mannuronik asit açısından zengin (Sorbsan™); diğeri ise hidratlandığında daha güçlü jel yapısı oluşturan guluronik asit açısından zengin (Kaltostat®) yara örtüleri olmak üzere iki farklı formülasyonda tasarlanır (Boateng ve ark., 2008; Gruppuso ve ark., 2021). Formülasyondaki guluronik/mannuronik asit oranına bağlı olarak aljinatlar kendi ağırlıklarının 15-20 katı kadar sıvıyı

emebilmektedir. Ayrıca diğer yara örtüsü gruplarında olduğu gibi, aljinat yara örtülerinin de aljinat/hidrokoloid, aljinat/hidrojel ve aljinat/kolajen gibi farklı kombinasyonları bulunmaktadır (Jones, 1999).

Orta, ağır derecede eksüdal kronik ve akut yaralar ve hafif kanamalı yaralar için birincil yara örtüsü olarak geliştirilen Kaltostat® (Convatec), aljinat (% 80 kalsiyum aljinat, % 20 sodyum aljinat) bazlı bir yara örtüsüdür. Eksüdadaki sodyum iyonları ile yara örtüsündeki kalsiyum iyonları yer değiştirmekte ve bu değişim sayesinde yara örtüsü kuru fibröz yapıdan dereceli olarak jele dönüşmektedir. Aynı zamanda hemostat özelliğe sahiptir ve hafif kanamalı yaralarda pıhtılaşmayı desteklemektedir (Cascone ve Lamberti, 2020; Convatec, t.y.).

Kalsiyum aljinat bazlı Sorbsan™, Algisite™ M, Algosteril® ve Curasorb™ yara örtüleri ise genellikle venöz ya da diyabetik ülserlerin tedavisinde kullanılmaktadır (Gruppuso ve ark., 2021).

Aljinat yara örtülerinin her ne kadar biyolojik olarak parçalanabilir olduğu belirtilse de bu materyaller çok yavaş emildiğinden dokularda uzun süre bırakıldığında yabancı cisim reaksiyonuna neden olabilir (Jones, 1999). Etkili bir şekilde fonksiyonlarını yerine getirmek için neme ihtiyaç duyduklarından kuru yaraların ve sert nekrotik dokuların iyileştirilmesinde kullanılmazlar. Bu yara tiplerinde yüksek hacimde sıvıyı tutarak ciltte kuruluğa ve hastada yanma hissine neden olabilirler (Gruppuso ve ark., 2021).

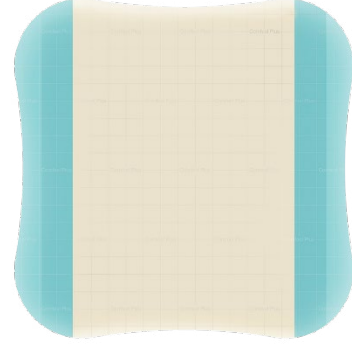
Hidrokoloid yara örtüleri

Yara çevresinin nemli tutulması için kullanılan yara bakım ürünlerinde hidrojellerle birlikte hidrokoloidler de bulunmaktadır. “Hidro” eki ile adlandırılmış olsalar da hidrokoloidler nem içermez, bunun yerine yara yüzeyinde bir “mühür” oluşturarak cildin neminin buharlaşmasını önlerler (Beldon, 2010).

Yara iyileşmesinde yaygın olarak kullanılan hidrokoloid yara örtüleri elastomerler ve adezivler gibi diğer bileşenlerle birlikte koloidal malzemelerden (jelleştirici maddelerden) elde edilen ürünlerdir. Tipik jelleştirici maddeler arasında karboksimetil selüloz, jelatin ve pektin gösterilebilir (Boateng ve ark., 2008).

Kalın ve adeziv özelliğe sahip jelleşebilir tabaka esnek ve su geçirmeyen film/yaprak üzerine lamine edilmektedir (Mir ve ark., 2018).

Su buharına karşı geçirimsiz olan hidrokolloid yara örtülerinin yara eksüdasının absorpsiyonuyla birlikte fiziksel yapısı değişmekte ve hidrokolloidler su ve hava için giderek daha geçirgen hale gelmektedir (Beldon, 2010). Hidrokolloid yara örtülerinin sıvıyı hapsetme kapasitesi ise örtünün fizikokimyasal özellikleri ve tasarımı gibi birçok faktöre bağlıdır (Thu ve ark., 2012). İlk hidrokolloid yara örtüleri (1982–83), eksüdanın fazla olduğu yaraların tedavisinde iyi bir performans gösterememiş olsa da yüksek seviyede eksüdalı yaralar için revize edilmiş formülasyonlar geliştirilmiştir (Agarwal ve ark., 2011). Örnek olarak aljinat içeren hidrokolloidler verilebilir (Mir ve ark., 2018). Comfeel Plus Ulcer (Coloplast) (Şekil 5.) sentetik, elastik ve yapışkan bir kütle içinde enkapsüle edilmiş nemi absorbe eden sodyum karboksimetil selüloz parçacıklarından oluşur. Emilimi artırmak için yara örtüsüne kalsiyum aljinat eklenmiştir. Üst tabakası mikroorganizmaların ve suyun yara bölgesine girişini engelleyen yarı geçirgen poliüretan filmden oluşmaktadır. Bacak ülserleri, basınç ülserleri, yüzeysel yanıklar, ameliyat sonrası yaralar ve cilt sıyrıkları dahil olmak üzere düşük-orta derecede eksüdalı yaraların tedavisinde kullanılabilir. Yara eksüdasıyla temas ettiğinde eksüdayı absorplayan ancak yaraya yapışmayan viskoz bir jel oluşturmaktadır (Coloplast, t.y.).



Şekil 5. Comfeel Plus Ulcer (Coloplast A/S, Danimarka), (Coloplast, t.y.).

Hidrofiber teknolojisi ile geliştirilen Aquacel Ag (Convatec Inc.) ise gümüş içeren % 100 sodyum karboksimetilselülozdan oluşan, eksüda ile temas ettiğinde jele dönüşerek nemli bir ortam sağlayan ve yara iyileşmesini kolaylaştırdığı gösterilen hidrokolloid bir yara örtüsüdür. Bütünlüğünü kaybetmeden ağırlığının 30 katına kadar sıvıyı absorplayabildiği belirtilmektedir. Aquacel Ag yara örtüsünün, total eklem artroplastisi ameliyatlarının yaklaşık üçte birinde rapor edilen yara bölgesinde su toplanması, enfeksiyon riski ve gecikmiş iyileşme gibi komplikasyonlar üzerindeki etkisinin değerlendirildiği klinik çalışmada hem elde edilen sonuçlar hem de hasta memnuniyeti açısından geleneksel gazlı bez yara örtüsü ile gerçekleştirilen tedaviden daha üstün olduğu raporlanmıştır (Akdogan ve Atilla, 2020).

Tablo 1. Film, köpük, hidrojel, aljinat ve hidrokolloid yara örtülerinin üstünlükleri, sakıncaları ve klinikteki kullanımları (Gruppuso ve ark., 2021; Leveriza-Oh ve Phillips, 2021).

Yara Örtüsü	Üstünlükleri	Sakıncaları	Klinik Kullanım
Film	<ul style="list-style-type: none">• Şeffaf• Bakteriler için bariyer oluşturur• Adeziv olduğu için ikincil bir yara örtüsü ile sabitlenmesi gerekmez• İyi gaz geçirgenliğine sahip	<ul style="list-style-type: none">• Yaraya yapışabilir• Ağır eksüdal yaralarda sıvı birikmesine neden olabilir	<ul style="list-style-type: none">• Yüzeysel yara ve yanıklar• Enfekte yaralar• Minimal eksüdal kısmı kalınlıktaki yaralar
Köpük	<ul style="list-style-type: none">• Yüksek miktarda eksüdayı absorbe etme yeteneği bulunur• Otolitik debridmanı destekleyicidir• İyi su buharı ve gaz alışverişi sağlar	<ul style="list-style-type: none">• Opak• Zayıf adeziv özelliğindedir• Kuru yaralarda kullanışsızdır	<ul style="list-style-type: none">• Ülser• Deri nakli• Hafif yanıklar• Orta-ağır eksüdal yaralar
Hidrojel	<ul style="list-style-type: none">• Yüksek derecede eksüdayı absorplayabilme kapasitesine sahiptir• Kolay işlenebilirlik özelliğindedir• Yaraya direkt uygulanabilir• Nekrotik doku otolizine yardımcı olur• Oksijen değişimine izin verir• Uygun maliyet	<ul style="list-style-type: none">• Zayıf mekanik dayanıklılık gösterir• Bakterilere karşı etkisiz bariyer oluşturur• Ciltte maserasyon gerçekleşebilir• İkincil yara örtüsü kullanımı gerektirebilir	<ul style="list-style-type: none">• Kuru yaralar• Orta derecede eksüdal yaralar• Derin yaralar
Aljinat	<ul style="list-style-type: none">• Yüksek düzeyde absorban• Hemostatik• Yaralara yapışmaz• Toksikite göstermez• Eksüda varlığında jel oluşturma yeteneği bulunur	<ul style="list-style-type: none">• Kuru yaralar için endike değil• Jel hoş olmayan kokuya neden olabilir• İkincil yara örtüsü gerekebilir	<ul style="list-style-type: none">• Kanamalı yaralar• Enfekte yaralar• Cerrahi yaralar• Ağır eksüdal yaralar
Hidrokolloid	<ul style="list-style-type: none">• Otolitik debridmanı destekler• Anjiyogenezi artırır• Absorban• Bakteriyel ve fiziksel bariyer oluşturur• Nem regülasyonu sağlar	<ul style="list-style-type: none">• Opak• Yüksek maliyet gerektirebilir• Gazlara karşı geçirimsiz	<ul style="list-style-type: none">• Basınç ülserleri• Venöz ülserler• Akut cerrahi yaralar

DOKU MÜHENDİSLİĞİ YAKLAŞIMIYLA ÜRETİLEN DERİ İKAMELERİ

Cilt onarımında, fibroblastlar ve diğer hücreler granülasyon dokusunu oluşturmak için yaralanmadan kaynaklanan boşluğu ESM ve yeni kan damarları ile doldururken keratinositler boşluğun üzerini kapatır. Ancak epidermis ve dermis hasarının geniş çaplı olduğu yara ve yanıklarda cilt, restorasyonu için gerekli olan hücrelerden genellikle yoksundur ve ESM yapısı bozulmuştur. Bu nedenle çok daha karmaşık bir tedaviye gereksinim duyulmaktadır (Böttcher-Haberzeth ve ark., 2010; Vig ve ark., 2017).

Re-epitelizasyon için kendi kendini yenileyen keratinosit kök hücrelerini ve minimum yara izi oluşumu için uygun selüler ve aselüler bileşenleri içeren

deri ikamelerinin geliştirilmesi bu açıdan yara tedavisinde kilometre taşlarından biri olmuştur (Böttcher-Haberzeth ve ark., 2010). Vücutta kimyasal olarak parçalanıp ve emilime uğrayarak resorbe edilen aynı zamanda doğru bir şekilde doku entegrasyonunu sağlayan biyomalzemelerin kullanılmasıyla birlikte de oldukça ilerleme kaydedilmiştir (Anju ve ark., 2020).

Doku mühendisliği temel olarak canlı hücrelerle ekilmiş doğal ya da sentetik biyoparçalanabilir bir iskenenin kültüre alındıktan sonra *de novo* doku oluşumunu indüklemesine dayalıdır (Lo ve ark., 2014). Hücre kaynağı, otolog (hastanın kendi hücreleri), allojenik (bir donörden elde edilen insan hücreleri) ya da ksenojenik (hayvan kaynaklı hücreler) olabilir. İskeleler ise doğal ESM'lere benzer şekilde, hücrelerin

çoğalmasını ve farklılaşmasını desteklemek amacıyla kullanılan yapay ESM'lerdir (Akter, 2016). İskele, hücrelerin yüzeylere yapışmalarını sağlamak için biyouyumlu olmalı ve biyoparçalanarak hücrelerin kendi ESM'lerini oluşturabilmelerine izin vermelidir. Üç boyutlu (3D) ve gözenekli formda tasarlanan iskelelerin, hücrelerin büyüklüğü ve hücre migrasyonu gereksinimleri nedeniyle, ideal gözenek boyutu yaklaşık 100 µm'dir, ancak kılcal damarların oluşması için 300 µm'den daha büyük gözenek boyutları tercih edilmektedir.

İskele yapılarının üretiminde PLLA, PGA ve PLGA dahil olmak üzere çok sayıda sentetik polimer kullanılmaktadır. Sentetik polimerler, istenilen özelliklerde üretilebilmeleri, kopolimer bileşimlerinin değiştirilebilmesi ve parçalanmalarının kontrol edilebilmesi açısından oldukça başarı göstermiş olsa da biyoaktivitenin azalması nedeniyle vücuttan reddedilme riskleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, PLLA ve PGA'nın hidrolizle karbondioksit parçalanarak lokal pH'yı düşürmeleri, hücre ve doku nekrozuna yol açabilmektedir. Sentetik polimer bazlı iskelelerin aksine doğal polimerlerden üretilen iskele materyalleri biyolojik olarak aktiftir. Kolajen, kitosan, jelatin, fibrin, hyalüronik asit ya da aljinat bazlı iskeleler mükemmel hücre yapışmasını sağlamakta ve hücrelerin gelişmesini desteklemektedir (Dixit ve ark., 2017; O'brien, 2011).

Deri rekonstrüksiyonu için kullanılan biyomateriyaller genel olarak toksik ya da immünojenik olmamalı, aşırı enflamasyona yol açmamalıdır. Yer değiştirecekleri derinin anatomik ve mekanik özelliklerine benzer özelliklere sahip olmalı, yara yüzeyinden sıvı ve ısı kaybını önlemeli ve yarayı enfeksiyondan korumalıdır. Bunlarla sınırlı olmamakla birlikte biyomateriyalin uygun maliyetli olması, kolaylıkla temin edilebilmesi ve uzun raf ömrüne sahip olması da önemli bir üstünlük yaratacaktır (Shevchenko ve ark., 2010).

Yaraların heterojen doğası nedeniyle "herkese uyan" bir tedavi seçeneğinin olmaması, ayrıca FDA'nın, doku mühendisliği ile üretilmiş deri ikamelerini sınıf III tıbbi cihaz olarak değerlendirmesine

rağmen biyolojik standartlarda tutması geri ödeme sorunlarına yol açarak ürünlerin klinikteki kullanımlarını etkilemiş olsa da teknolojideki sürekli ilerlemenin gelecekte yeni yara iyileştirme tedavileri ile sonuçlanacağı ve doku mühendisliği ürünlerinin pazar paylarının artacağı öngörülmektedir (Li ve ark., 2009, Murray ve ark., 2019).

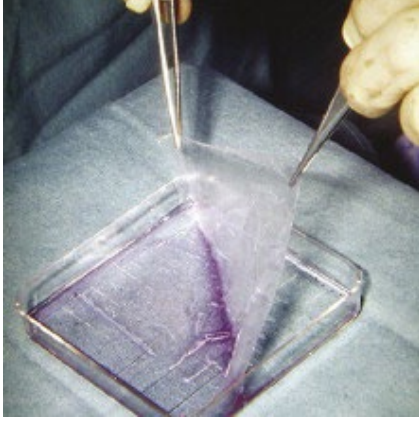
Devam eden bölümlerde ticari olarak temin edilebilen ve klinikte kullanılan deri ikameleri anatomik yapı sınıflandırmasına göre (dermal, epidermal ve dermal-epidermal (kompozit)) (Shevchenko ve ark., 2010) (Şekil 6.) detaylandırılmış ve Tablo 2'de özetlenmiştir (Vig ve ark., 2017).

Epidermal deri ikameleri

1970'lerdeki ilk başarılı keratinosit kültürüyle birlikte keratinositlerin allogreftleri ve otogreftleri yanıkların tedavisinde uygulanmaktadır. Son derece farklılaşmış epitel hücreleri olan keratinositler, dış çevreye karşı koruyucu bir tabaka meydana getirmekte ve dehidrasyonu önlemeye yardımcı olmaktadır (Murray ve ark., 2019). Keratinositler hücre tabakaları olarak hazırlanabilir ancak doğal ya da sentetik polimer iskeleleri üzerine kültüre edilmesiyle keratinositlerin kültürlenme süresi azaltılırken sistemin mekanik özellikleri iyileştirilerek uygulama kolaylığı sağlanmaktadır. Ayrıca bakteriyel enfeksiyonlara ve dehidrasyona karşı daha iyi bir bariyer elde edilmektedir.

Ticari olarak temin edilebilen epidermal cilt ikameleri arasında, Fidia Advanced Biopolymers tarafından tasarlanan ve Bristol-Myers Squibb Company'nin bir parçası olan ConvaTec'e üretim ve dağıtım hakları verilen Laserskin® (Vivoderm®) (Şekil 7.) bulunmaktadır (Shevchenko ve ark., 2010; Zeng ve ark., 2017). Ürün, mikrodellikli hyalüronik asit benzil ester matrisi üzerine kültürlenmiş otolog keratinositlerden oluşur. Hyalüronik asidin esterleşme derecesinin (%75-100) değiştirilmesiyle, sistemin parçalanma kinetiğini kontrol etmek mümkündür. Mikrodellikli yapısı keratinositlerin destek materyalinden yara yatağına doğru göç etmesine izin verir. Laserskin® (Vivoderm®) absorplandıktan sonra lezyon bölgesinde sadece yeni oluşan doku kalır. Venöz, diyabetik ve yatak yaraları

nın ve II. ve III. derece yanıkların tedavisindeki potansiyel kullanımına atıfta bulunmaktadır (Soranzo ve ark., 1996).



Şekil 7. Laserskin® (Fidia Advanced Biopolymers, Padua, İtalya), (Zeng ve ark., 2017).

Bioseed-S (BioTissue Technologies GmbH) epidermal cilt ikamesi ise fibrin yapıştırıcı (Tissucol Duo S Immuno) içerisinde süspanse edilmiş otolog keratinositlerden oluşur. İyileştirilmiş hemostaz sağlar ve hücrelerin tutunmasını destekler. Genellikle tedaviye dirençli kronik venöz bacak ülserlerini tedavi etmek için kullanılmaktadır (Przekora, 2020; Shahrokhi ve ark., 2014).

Dermal deri ikameleri

Dermal deri ikameleri, tip I ve tip III kolajen bazlı ESM'den ve fibroblast hücrelerinden oluşan dermis tabakasının fonksiyonlarını yerine getirmek amacıyla tam kalınlıktaki yara ve yanıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Dermisin yüksek oranda vaskülarize bir yapı olmasından dolayı yara tedavisinde kullanılacak dermal deri greftlerinin, iyi hücre migrasyonunu ve yeni kan damarları oluşumunu sağlaması için yüksek makrogözenekliliğe (gözenek çapı >100 µm) sahip olması gerekir.

Dermal deri ikameleri üretim maliyetlerini azaltmak için genellikle herhangi bir hücre dahil edilmeden biyomateryal bazlı matrikslerden hazırlanmaktadır. Bu nedenle, aselüler dermal yapıların birincil rolü uygulandıktan sonra canlı organizmada fibroblastların ve endotel hücrelerinin göçü ve infiltrasyonu için iskele görevi görmektir. Ayrıca selüler dermal deri

ikameleri ile karşılaştırıldığında aselüler dermal deri ikamelerinin klinik kullanım onayı alması çok daha kolaydır. Bununla birlikte, iyileşmeyi hızlandırmak için transplantasyondan önce in vitro olarak deri fibroblastları ile ekilebilen çok sayıda selüler dermal deri ikameleri de bulunmaktadır (Przekora, 2020; Shahrokhi ve ark., 2014).

Hem yanıklarda hem de kronik yaralarda kullanılan Dermagraft™ (Advanced Tissue Sciences ve La Jolla), kriyoprezerve edilmiş insan yenidoğan fibroblastları içeren biyoabsorplanabilir poliglaktin (PGA ve PLA) iskelesinden oluşur. Aseptik koşullarda steril bileşenlerle üretilir. 150 µm-220 µm arasında değişen gözenek büyüklüğüne sahiptir. Canlılığını koruyan allojenik fibroblast hücrelerinden üretildiği için hastanın hücrelerinin bir yarayı kapatacak kadar çoğaltılmasına gerek yoktur, hemen uygulanabilir. 3-4 hafta içerisinde emilir. Üretiminin maliyetli olması bir sakınca olarak değerlendirilse de başarılı olunursa tek greft yeterli olmaktadır. Dermagraft™'in kronik diyabetik ayak ülseri tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır (Murray ve ark., 2019; G. K. Naughton ve B. A. Naughton, 1990; FDA, 2001).

Hyalograft 3D™ (Fidia Advanced Biopolymers) bir diğer biyoparçalanabilir dermal deri ikamesidir. Yara iyileşme süreci boyunca gerekli büyüme faktörlerini/sitokinleri salgılayan otolog fibroblastlar üç boyutlu hyalüronik asit iskelesine kültüre edilir. Hyalograft 3D™, derin yanıklar ve ayak ülserlerinin tedavisi için kullanılmaktadır (Dixit ve ark., 2017). Bağışıklık tepkisini en aza indiren otolog hücrelerin yaraya uygulanması üstünlük olarak değerlendirilebilir ancak hücrelerin hastadan alınabilmesi için uygun bir donör bölgenin olması gerekir. Ayrıca in vitro hücre kültüründe yeterli sayıda hücrenin elde edilmesi de zaman almaktadır (Murray ve ark., 2019).

Dermal-epidermal (kompozit) deri ikameleri

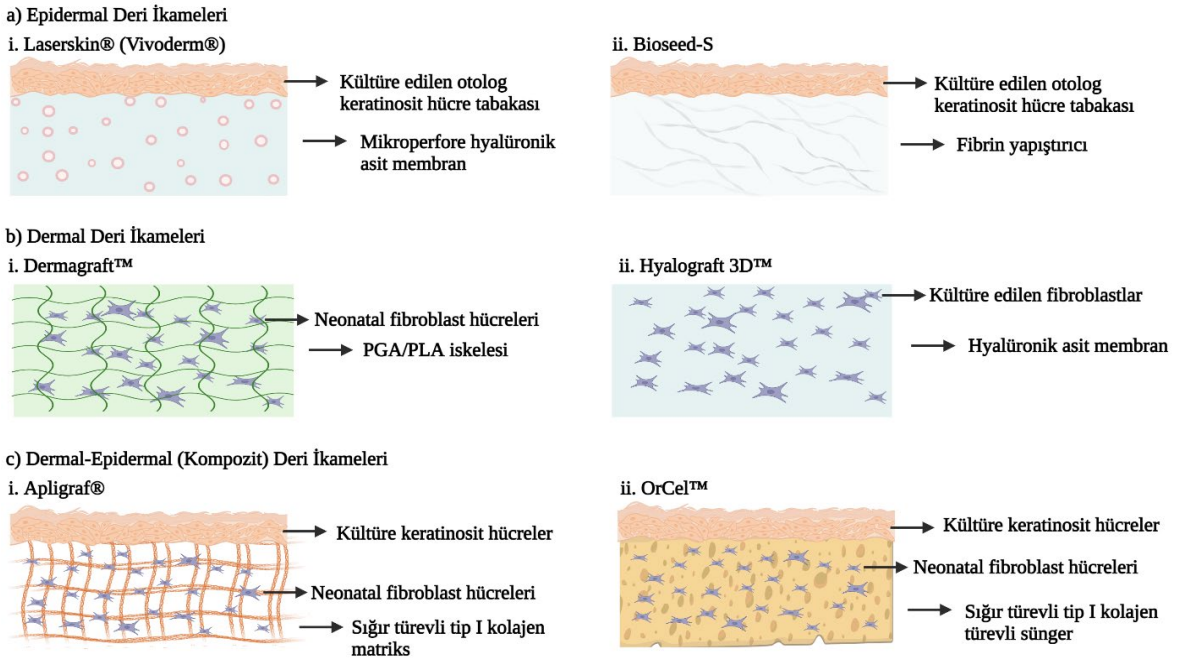
Gelişmiş deri ikameleri olarak kabul edilen dermal-epidermal deri ikameleri, hem epidermin hem de dermisin doğal yapısını taklit eder. Sentetik ya da doğal metaryallerden üretilen iskelelerde fibroblast ve keratinosit hücreleri birleştirilmektedir. Bu sayede

konak hücrelerini uyarmak ve iyileşme sürecini hızlandırmak için büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin salgılanması ve ESM'nin sentezlenmesi sağlanır. Ticari olarak temin edilebilen dermal/epidermal ikameler arasında Apligraf ve OrCel™ bulunmaktadır (Dong ve Gurtner, 2018).

Cilt yapısını ve epidermisle dermis arasındaki fizyolojiyi daha iyi taklit etmek için geliştirilen Apligraf (Organogenesis), üst tabakasında stratum korneum benzer, çevresel etkenler için bir bariyer görevi gören insan neonatal epidermal keratinosit katmanlarından ve dermal tabakasında sığır türevli tip I kolajen matriks içerisinde proliferere olabilen neonatal dermal fibroblastlardan oluşmaktadır (Murray ve ark., 2019). Kolajen konsantrasyonu ve hücre sayısı, doku eşdeğerinin çapını ve kalınlığını optimize etmek için kontrol edilebilir (Kemp ve ark., 1996). Apligraf FDA'den sınıf III tıbbi cihaz olarak pazar öncesi onay almıştır. Di-

yabetik ayak ülseri bakımında ve 1 aydan uzun süreli venöz yetmezlik nedeniyle enfekte olmayan kısmi ve tam kalınlıktaki deri ülselerinin tedavisinde endikedir (FDA, t.y.).

Benzer şekilde bir diğer çift katmanlı cilt ikamesi OrCel™ (Ortec International), insan allojenik deri hücrelerinin tip I sığır kolajen süngerinde kültürlendiği selüler matriksten oluşmaktadır. Yenidoğan dermal fibroblastları sığır türevi tip I kolajen matriks süngerinin poröz kısmında kültürlenirken aynı dönemde alınan keratinositler, kolajen matriksinin gözeneksiz kısmında kültürlenmektedir. Matriks, yara iyileşme sürecinde emilir ve üreticiye göre allojenik hücrelerden gelen DNA uygulamadan 2-3 hafta sonra analizlerde belirlenmemektedir (Murray ve ark., 2019; Abou Neel ve ark., 2013). Kalınlığı yaklaşık olarak 0,8 mm'dir bu nedenle epidermal greftlerden daha sağlamdır ve uygulaması kolaydır (Eisenberg, 2000).



Şekil 6. Doku mühendisliği yaklaşımıyla üretilen deri ikameleri. (a) Epidermal Deri İkameleri: i. Laserskin® (Vivoderm®) ii. Bioseed-S, (b) Dermal Deri İkameleri: i. Dermagraft™ ii. Hyalograft 3D™, (c) Epidermal/Dermal Deri İkameleri: i. Apligraf ii. OrCel™. [BioRender.com](https://www.biorender.com) ile oluşturuldu.

Tablo 2. Ticari olarak temin edilebilen deri ikameleri (Vig ve ark., 2017).

Deri İkaməsi	Ticari Adı	Üretici	Materyal/Bileşenler
Epidermal	Laserskin [®] (Vivoderm [®])	Fidia Advanced Biopolymers Srl	Mikroperforeli hyalüronik asit membranda kültürlenmiş otolog keratinosit hücreleri
	Bioseed-S	BioTissue Technologies GmbH	Fibrin yapıştırıcı içerisinde kültüre edilen otolog keratinosit hücreleri
Dermal	Dermagraft [™]	Advanced BioHealing, Inc	Kriyoprezerve edilmiş insan yenidoğan fibroblastları içeren biyoabsorplanabilir poliglaktin iskelesi
	Hyalograft 3D [™]	Fidia Advanced Biopolymer	Hyalüronik asit membranına kültürlenmiş fibroblastlar
Dermal-Epidermal (Kompozit)	Apligraf [®]	Organogenesis Inc.	İnsan neonatal fibroblastları ve keratinositleri ile kültürlenmiş sığır türevli kolajen matrisi
	OrCel [™]	Ortec International Inc.	İnsan neonatal fibroblastları ve keratinositleri ile kültüre edilen tip I kolajen süngeri

SONUÇ

Yaraların heterojen yapısı nedeniyle her hastaya uyan bir tedavi yaklaşımının olmaması, yara yönetiminde farklı fiziko-kimyasal özelliklere sahip yara örtülerinin kullanımını da beraberinde getirmektedir. Doku onarımı sürecinin aydınlatılması ve teknolojideki sürekli ilerleme; biyoparçalanır, biyoyumlu, gelişmiş terapötik yara iyileştirme tasarımlarının da klinikte yer edinmesini sağlamıştır.

İyileşme sürecini destekleyebilen ve antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve antioksidan özellik gösterebilen biyoparçalanır doğal, sentetik ya da hibrid polimerlerin yara örtülerinin üretilmesinde kullanımıyla birlikte yara yönetimi daha etkin olarak yürütülebilmekte, hastanede kalış süresi kısaltılabilmektedir. Hemostatik bir bileşen gibi davranabilen polimerlerin kanamalı yaralarda, yüksek derecede absorban özellikteki polimerlerin de ağır eksüdal yaralarda uygulanabilen yara örtüsü tasarımları geliştirilmektedir. Tasarımlar film, köpük, hidrojel, aljinat ya da hidrokolloid yara örtüleri kategorisinde sınıflandırılabilir.

Yara çevresinde nemli bir ortam oluşturarak yara iyileşmesi için gerekli ortamı sağlayan biyoaktif yara örtüleri biyoparçalanarak yara örtüsü değişimini ve yara yüzeyi ile teması en aza indirmekte bu sayede enfeksiyon riskini de azaltmaktadır. Ayrıca gazlara karşı geçirgen özellik gösterdikleri için anaerob bakterilerin çoğalmasını sınırlandırabilecekleri göz önünde

bulundurulmalıdır. Bu ürünler geleneksel yara örtülerine karşı üstün olarak değerlendirilse de sakıncaları arasında yabancı cisim reaksiyonuna neden olabilecekleri, ağır eksüdal yaralarda yeterli miktarda sıvıyı absorbe edemeyebilecekleri bildirilmektedir.

Deri ikameleri ise son derece gelişmiş, tam kalınlıktaki yara ve yanıkların tedavisinde ön plana çıkan tıbbi cihazlardır. Ancak implantasyondan sonra deri ikamelerinin mekanik özelliklerinde ani kayıpların olması ya da yerlerini bırakacakları biyolojik doku oluşmadan parçalanmaları klinikteki kullanımlarını etkileyen nedenler arasında gösterilebilmektedir.

Gelecekte ideal kopolimerler ya da sentezlenecek yeni polimerler sayesinde üstün dayanıklılığa sahip deri ikamelerinin üretilmesi, kişiselleştirilmiş yara iyileştirme malzemelerinin tedavide kullanılması, kök hücre teknolojisiyle bütünleştirilerek tıbbi cihazların biyoaktif özelliklerinin geliştirilmesi çok yönlü ve işlenebilir özellikteki polimerlerden oluşan yara örtülerinin farklı yara tiplerine uygulanabilir olması öngörülmektedir.

KISALTMALAR

ECM; Ekstra Selüler Matris

EGF; Epidermal Büyüme Faktörü

FDA; Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GM-CSF; Granülosit Makrofaj-Koloni Stimule Edici Faktör

PCL; Poli(ϵ -kaprolakton)
PDGF; Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PDLA; Poli(D-laktik asit)
PGA; Poli(glikolik asit)
PLA; Poli(laktik asit)
PLGA; Poli(laktik-ko-glikolik asit)
PLLA; Poli(L-laktik asit)
ROS; Reaktif Oksijen Türleri
TGF- β ; Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta
WVTR; Su Buharı İletim Hızı

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar finansal veya başka bir yolla çıkar çatışmaları olmadığını beyan ederler.

YAZAR KATKI ORANLARI

Literatür araştırması ve çalışma metninin hazırlanması (Pancur S.), derleme konusunun belirlenmesi, literatür yorumu, metnin değerlendirilmesi (Bilensoy E.), derleme konusunun belirlenmesi, çalışmanın koordinasyonu, derleme tasarımı, literatür yorumu ve metnin değerlendirilmesi (Çalış S.).

KAYNAKÇA

- Abou Neel, E. A., Bozec, L., Knowles, J. C., Syed, O., Mudera, V., Day, R., & Hyun, J. K. (2013). Collagen—emerging collagen based therapies hit the patient. *Advanced drug delivery reviews*, 65(4), 429-456. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.08.010>
- Agarwal, A., McAnulty, J. F., Schurr, M. J., Murphy, C. J., & Abbott, N. L. (2011). Polymeric materials for chronic wound and burn dressings. *Advanced Wound Repair Therapies*, 186-208. <https://doi.org/10.1533/9780857093301.2.186>
- Akdogan, M., & Atilla, H. A. (2020). Comparison of the Aquacel Ag Surgical Dressing vs Standard Dressing in the Treatment of the Wound Site Infection and Patient Comfort in Total Knee Arthroplasty. *Erciyes Medical Journal*, 42(1), 93-98. <https://doi.org/10.14744/etd.2019.24482>
- Akter, F. (2016). Chapter 2 - Principles of Tissue Engineering. Akter, F. (Der.), *Tissue Engineering Made Easy* içinde (ss. 3-16). Academic Press.
- Alven, S., Nqoro, X., & Aderibigbe, B. A. (2020). Polymer-based materials loaded with curcumin for wound healing applications. *Polymers*, 12(10), 2286. <https://doi.org/10.3390/polym12102286>
- Amerx Health Care. (t.y.), *Helix-3CM Collagen Matrix*, <https://amerxhc.com/helix3-cm-collagen-matrix/>, Erişim tarihi: 31 Temmuz 2021.
- An, B., Kaplan, D. L., & Brodsky, B. (2014). Engineered recombinant bacterial collagen as an alternative collagen-based biomaterial for tissue engineering. *Frontiers in Chemistry*, 2, 40. <https://doi.org/10.3389/fchem.2014.00040>
- Anju, S., Prajitha, N., Sukanya, V. S., & Mohanan, P. V. (2020). Complicity of degradable polymers in health-care applications. *Materials Today Chemistry*, 16, 100236. <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2019.100236>
- Annabi, N., Tamayol, A., Uquillas, J. A., Akbari, M., Bertassoni, L. E., Cha, C., Camci-Unal, G., Dokmeci M. R., Peppas N. A., & Khademhosseini, A. (2014). 25th anniversary article: Rational design and applications of hydrogels in regenerative medicine. *Advanced materials*, 26(1), 85-124. <https://doi.org/10.1002/adma.201303233>
- Arif, M. M., Khan, S. M., Gull, N., Tabish, T. A., Zia, S., Khan, R. U., Awais, S. M., & Butt, M. A. (2021). Polymer-based biomaterials for chronic wound management: Promises and challenges. *International Journal of Pharmaceutics*, 598, 120270. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120270>
- Asadi, N., Pazoki-Toroudi, H., Del Bakhshayesh, A. R., Akbarzadeh, A., Davaran, S., & Annabi, N. (2020). Multifunctional hydrogels for wound healing: Special focus on biomacromolecular based hydrogels. *International Journal of Biological Macromolecules*, 170, 728-750. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.202>

- Bagher, Z., Ehterami, A., Safdel, M. H., Khastar, H., Semiari, H., Asefnejad, A., Davachi, S. M., Mirzai, M. & Salehi, M. (2020). Wound healing with alginate/chitosan hydrogel containing hesperidin in rat model. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 55, 101379. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101379>
- Beldon, P. (2010). How to choose the appropriate dressing for each wound type. *Wound Essentials*, 5, 140-144.
- Bellis, S. L. (2011). Advantages of RGD peptides for directing cell association with biomaterials. *Biomaterials*, 32(18), 4205-4210. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.02.029>
- Boateng, J. S., Matthews, K. H., Stevens, H. N., & Eccleston, G. M. (2008). Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. *Journal of pharmaceutical sciences*, 97(8), 2892-2923. <https://doi.org/10.1002/jps.21210>
- Boyce, D. E., Jones, W. D., Ruge, F., Harding, K. G., & Moore, K. (2000). The role of lymphocytes in human dermal wound healing. *The British journal of dermatology*, 143(1), 59-65. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03591.x>
- Böttcher-Haberzeth, S., Biedermann, T., & Reichmann, E. (2010). Tissue engineering of skin. *Burns*, 36(4), 450-460. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2009.08.016>
- Broughton George, I. I., Janis, J. E., & Attinger, C. E. (2006). The basic science of wound healing. *Plastic and reconstructive surgery*, 117(7S), 12S-34S. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000225430.42531.c2>
- Bužarovska, A., Dinescu, S., Lazar, A. D., Serban, M., Pircalabioru, G. G., Costache, M., Gualandi, C. & Avérous, L. (2019). Nanocomposite foams based on flexible biobased thermoplastic polyurethane and ZnO nanoparticles as potential wound dressing materials. *Materials Science and Engineering: C*, 104, 109893. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109893>
- Cai, J., Chen, X., Wang, X., Tan, Y., Ye, D., Jia, Y., Liu, P. & Yu, H. (2018). High-water-absorbing calcium alginate fibrous scaffold fabricated by microfluidic spinning for use in chronic wound dressings. *RSC advances*, 8(69), 39463-39469.
- Cascone, S., & Lamberti, G. (2020). Hydrogel-based commercial products for biomedical applications: A review. *International journal of pharmaceuticals*, 573, 118803. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118803>
- Coloplast. (t.y.), Comfeel Plus Dressing, <https://products.coloplast.co.uk/coloplast/wound-care/comfeel-plus/comfeel-plus-dressing/>, Erişim tarihi: 31 Temmuz 2021.
- Convatec. (t.y.), Kaltostat, <https://marketingworld.convatec.com/MarketPortCore/MediaFile/DownloadByApplication?applicationToken=dc038e44b0b0ee4d8616f7b6880b24551bfecf237645a04fb5b76ab792a36858&itemId=2b15c459-4d8e-4d27-8aee-83d3575d4445&mediaFileId=9fdbfb81-6746-4d1e-a0a0-d8e00d01d2ae&forceDownload=true>, Erişim tarihi: 31 Temmuz 2021.
- CuraMedical. (2017), CuraSpon, <https://www.cura-medical.com/files/2020/03/CuraMedical-brochure.pdf>, Erişim tarihi: 18 Ağustos 2021.
- CuraMedical. (t.y.), CuraSpon, <https://www.curamedical.com/curaspon/>, Erişim tarihi: 18 Ağustos 2021.
- Colobatiu, L., Gavan, A., Potarniche, A. V., Rus, V., Diaconeasa, Z., Mocan, A., Tomuta, I., Mirel, S. & Mihaiu, M. (2019). Evaluation of bioactive compounds-loaded chitosan films as a novel and potential diabetic wound dressing material. *Reactive and Functional Polymers*, 145, 104369. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2019.104369>
- Çakmak, A., Çirpanli, Y., Bilensoy, E., Yorganci, K., Çalış, S., Saribaş, Z., & Kaynaroğlu, V. (2009). Antibacterial activity of triclosan chitosan coated graft on hernia graft infection model. *International journal of pharmaceuticals*, 381(2), 214-219. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.05.059>

- Deng, Z., Li, M., Hu, Y., He, Y., Tao, B., Yuan, Z., Wang, R., Chen, M., Luo, Z. & Cai, K. (2021). Injectable biomimetic hydrogels encapsulating Gold/metal-organic frameworks nanocomposites for enhanced antibacterial and wound healing activity under visible light actuation. *Chemical Engineering Journal*, 420, 129668. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.129668>
- Dhivya, S., Padma, V. V., & Santhini, E. (2015). Wound dressings—a review. *BioMedicine*, 5(4), 1-5. <https://doi.org/10.7603/s40681-015-0022-9>
- Dixit, S., Baganizi, D. R., Sahu, R., Dosunmu, E., Chaudhari, A., Vig, K., ... & Dennis, V. A. (2017). Immunological challenges associated with artificial skin grafts: available solutions and stem cells in future design of synthetic skin. *Journal of biological engineering*, 11(1), 1-23. <https://doi.org/10.1186/s13036-017-0089-9>
- Dong, Y. & Gurtner, G. C. (2018). Chapter 9 Cutaneous Wound Healing. Goldstein, A. S. (Der.) *Biomaterials for cell delivery: vehicles in regenerative medicine içinde* (ss. 217-241). CRC Press.
- Eisenberg, M. (2000). US6039760A Composite living skin equivalent.
- Fallacara, A., Baldini, E., Manfredini, S., & Vertuani, S. (2018). Hyaluronic acid in the third millennium. *Polymers*, 10(7), 701. <https://doi.org/10.3390/polym10070701>
- FDA. (2001), Dermagraft® Purposed Labeling, https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P000036C.pdf, Erişim tarihi: 25 Temmuz 2021.
- FDA. (2003), 510(k) Summary of Safety and Effectiveness, https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf3/K031684.pdf, Erişim tarihi: 9 Ağustos 2021.
- FDA. (2016), FDA Executive Summary Classification of Wound Dressings Combined with Drugs, [https://www.fda.gov/media/100005/download#:~:text=Following%20discussion%2C%20the%20panel%20voted,510\(k\)%20premarket%20notification](https://www.fda.gov/media/100005/download#:~:text=Following%20discussion%2C%20the%20panel%20voted,510(k)%20premarket%20notification), Erişim tarihi: 09 Ağustos 2021.
- FDA. (t.y.), Purposed Labeling, https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P950032S016C.pdf, Erişim tarihi: 28 Temmuz 2021.
- Francesko, A., Petkova, P., & Tzanov, T. (2018). Hydrogel dressings for advanced wound management. *Current medicinal chemistry*, 25(41), 5782-5797. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170920161246>
- Gantwerker E. A. & Hom D. B. (2012). Skin: histology and physiology of wound healing. *Clinics in Plastic Surgery*, 39(1):85–97. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2011.09.005>.
- Graça, M. F., Miguel, S. P., Cabral, C. S., & Correia, I. J. (2020). Hyaluronic acid—Based wound dressings: A review. *Carbohydrate polymers*, 241, 116364. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116364>
- Gruppuso, M., Turco, G., Marsich, E., & Porrelli, D. (2021). Polymeric wound dressings, an insight into polysaccharide-based electrospun membranes. *Applied Materials Today*, 24, 101148. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2021.101148>
- Guo, S. A., & DiPietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of dental research*, 89(3), 219-229. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>
- Huang, S., & Fu, X. (2010). Naturally derived materials-based cell and drug delivery systems in skin regeneration. *Journal of Controlled Release*, 142(2), 149-159. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.10.018>
- Janis J. E. & Harrison B. (2014). Wound healing: part I. Basic science. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 133(2):199e–207e. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000437224.02985.f9>
- Jones, V. (1999). Alginate dressings and diabetic foot lesions. *Diabetic Foot*, 2, 8-15.
- Jürgens, C., Schulz, A. P., Porté, T., Faschingbauer, M., & Seide, K. (2006). Biodegradable films in trauma and orthopedic surgery. *European Journal of Trauma*, 32(2), 160-171.

- Kamoun, E. A., Kenawy, E. R. S., & Chen, X. (2017). A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings. *Journal of advanced research*, 8(3), 217-233. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.01.005>
- Karakaş, F. P., Karakaş, A., Boran, Ç., Türker, A. U., Yalçın, F. N., & Bilensoy, E. (2012). The evaluation of topical administration of *Bellis perennis* fraction on circular excision wound healing in Wistar albino rats. *Pharmaceutical biology*, 50(8), 1031. <https://doi.org/10.3109/13880209.2012.656200>
- Kemp, P., Bell, E., Kagan, D. T., Mason, V., & Cavallaro J. (1996). US5536656A Preparation of tissue equivalents by contraction of a collagen gel layered on a collagen gel.
- Khil, M. S., Cha, D. I., Kim, H. Y., Kim, I. S., & Bhattarai, N. (2003). Electrospun nanofibrous polyurethane membrane as wound dressing. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 67(2), 675-679. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.10058>
- Kong, F., Fan, C., Yang, Y., Lee, B. H., & Wei, K. (2019). 5-hydroxymethylfurfural-embedded poly(vinyl alcohol)/sodium alginate hybrid hydrogels accelerate wound healing. *International journal of biological macromolecules*, 138, 933-949. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.152>
- Las Heras, K., Igartua, M., Santos-Vizcaino, E., & Hernandez, R. M. (2020). Chronic wounds: current status, available strategies and emerging therapeutic solutions. *Journal of Controlled Release*, 328, 532-550. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.09.039>
- Leveriza-Oh, M., & Phillips, T. J. (2021). Chapter 32 - Dressings and postoperative care. Dockery, G. D., & Crawford, M. E. (Der.), *Lower Extremity Soft Tissue & Cutaneous Plastic Surgery E-Book* içinde (ss. 471-488). Elsevier Health Sciences.
- Li, A., Dearman, B. L., Crompton, K. E., Moore, T. G., & Greenwood, J. E. (2009). Evaluation of a novel biodegradable polymer for the generation of a dermal matrix. *Journal of burn care & research*, 30(4), 717-728. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181abffca>
- Lim, S. M., Song, D. K., Oh, S. H., Lee-Yoon, D. S., Bae, E. H., & Lee, J. H. (2008). In vitro and in vivo degradation behavior of acetylated chitosan porous beads. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 19(4), 453-466.
- Lo, C., Hickerson, D., Yoo, J. J., Atala, A., Allickson, J. (2014). Chapter 3 - Moving into the clinic. Russell, A. J., & Bertram, T. (Der.), In *Principles of Tissue Engineering* içinde (ss. 53-61). Academic Press.
- Longinotti, C. (2014). The use of hyaluronic acid based dressings to treat burns: A review. *Burns & trauma*, 2(4), 2321-3868. <https://doi.org/10.4103/2321-3868.142398>
- Man, E., & Hoskins, C. (2020). Towards advanced wound regeneration. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 149, 105360. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105360>
- Mayet, N., Choonara, Y. E., Kumar, P., Tomar, L. K., Tyagi, C., Du Toit, L. C., & Pillay, V. (2014). A comprehensive review of advanced biopolymeric wound healing systems. *Journal of pharmaceutical sciences*, 103(8), 2211-2230. <https://doi.org/10.1002/jps.24068>
- Memişoğlu, E., Öner, F., Ayhan, A., Başaran, İ., & Hıncal, A. A. (1997). In vivo evaluation for rhGM-CSF wound-healing efficacy in topical vehicles. *Pharmaceutical development and technology*, 2(2), 171-180. <https://doi.org/10.3109/10837459709022622>
- Memişoğlu, E., Öner, F., Kaş, H. S., Zarif, L., Ayhan, A., Başaran, İ., & Hıncal, A. A. (1998). Epidermal growth factor (EGF) wound healing in fluorocarbon and chitosan gels in a rabbit model. In *Biomedical Science and Technology* (pp. 155-161). Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5349-6_17

- Mir, M., Ali, M. N., Barakullah, A., Gulzar, A., Arshad, M., Fatima, S., & Asad, M. (2018). Synthetic polymeric biomaterials for wound healing: a review. *Progress in biomaterials*, 7(1), 1-21. <https://doi.org/10.1007/s40204-018-0083-4>
- Mogoşanu, G. D., & Grumezescu, A. M. (2014). Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing. *International journal of pharmaceuticals*, 463(2), 127-136. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.12.015>
- Murray, R. Z., West, Z. E., Cowin, A. J., & Farrugia, B. L. (2019). Development and use of biomaterials as wound healing therapies. *Burns & trauma*, 7. <https://doi.org/10.1186/s41038-018-0139-7>
- Nair, L. S., & Laurencin, C. T. (2007). Biodegradable polymers as biomaterials. *Progress in polymer science*, 32(8-9), 762-798. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017>
- Namviriyachote, N., Muangman, P., Chinaronchai, K., Chuntrasakul, C., & Ritthidej, G. C. (2020). Polyurethane-biomacromolecule combined foam dressing containing asiaticoside: fabrication, characterization and clinical efficacy for traumatic dermal wound treatment. *International journal of biological macromolecules*, 143, 510-520. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.10.166>
- Naughton G. K., Naughton B. A. (1990). US4963489A Three-dimensional cell and tissue culture system.
- Obara, K., Ishihara, M., Ishizuka, T., Fujita, M., Ozeaki, Y., Maehara, T., Saito, Y., Yura, H., Matsui T., Hattori, H., Kikuchi, M. & Kurita, A. (2003). Photocrosslinkable chitosan hydrogel containing fibroblast growth factor-2 stimulates wound healing in healing-impaired db/db mice. *Biomaterials*, 24(20), 3437-3444. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00220-5](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00220-5)
- O'Brien, F. J. (2011). Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. *Materials today*, 14(3), 88-95. [https://doi.org/10.1016/S1369-7021\(11\)70058-X](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(11)70058-X)
- Paul, W., & Sharma, C. P. (2004). Chitosan and alginate wound dressings: a short review. *Trends Biomater Artif Organs*, 18(1), 18-23.
- Pellá, M. C., Lima-Tenório, M. K., Tenório-Neto, E. T., Guilherme, M. R., Muniz, E. C., & Rubira, A. F. (2018). Chitosan-based hydrogels: From preparation to biomedical applications. *Carbohydrate Polymers*, 196, 233-245. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.05.033>
- Phelan, P. S., & Council, M. L. (2019). Ethical considerations in the use of biopolymer sutures. *Journal of Dermatological Treatment*, 30(4), 350-351. <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1514100>
- Przekora, A. (2020). A concise review on tissue engineered artificial skin grafts for chronic wound treatment: Can we reconstruct functional skin tissue in vitro?. *Cells*, 9(7), 1622. <https://doi.org/10.3390/cells9071622>
- Qiu, W., Han, H., Li, M., Li, N., Wang, Q., Qin, X., Wang, X., Yu, J., Zhou, Y., Li, Y., Li, F. & Wu, D. (2021). Nanofibers reinforced injectable hydrogel with self-healing, antibacterial, and hemostatic properties for chronic wound healing. *Journal of Colloid and Interface Science*, 596, 312-323. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2021.02.107>
- Qu, J., Zhao, X., Liang, Y., Xu, Y., Ma, P. X., & Guo, B. (2019). Degradable conductive injectable hydrogels as novel antibacterial, anti-oxidant wound dressings for wound healing. *Chemical Engineering Journal*, 362, 548-560. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.01.028>
- Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A., & Gurtner, G. C. (2019). Wound healing: a cellular perspective. *Physiological reviews*, 99(1), 665-706. <https://doi.org/10.1152/physrev.00067.2017>
- Sahana, T. G., & Rekha, P. D. (2018). Biopolymers: Applications in wound healing and skin tissue engineering. *Molecular biology reports*, 45(6), 2857-2867. <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4296-3>

- Sezer, A. D., & Cevher, E. (2011). Biopolymers as wound healing materials: challenges and new strategies. *Biomaterials applications for nanomedicine*, Pignatello, R., Ed.; InTech: Rijeka, Croatia, 2011; pp. 383–414. ISBN 978-953-307-661-4.
- Shahrokhi, S., Arno, A., & Jeschke, M. G. (2014). The use of dermal substitutes in burn surgery: acute phase. *Wound Repair and Regeneration*, 22(1), 14-22. <https://doi.org/10.1111/wrr.12119>
- Shevchenko, R. V., James, S. L., & James, S. E. (2010). A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction. *Journal of the royal Society Interface*, 7(43), 229-258. <https://doi.org/10.1098/rsif.2009.0403>
- Song, R., Murphy, M., Li, C., Ting, K., Soo, C., & Zheng, Z. (2018). Current development of biodegradable polymeric materials for biomedical applications. *Drug design, development and therapy*, 12, 3117. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S165440>
- Soranzo, C., Abatangelo G., Callegaro L. (1996). EP0822839A1 Artificial Skin Containing As Support Biocompatible Materials Based On Hyaluronic Acid Derivatives.
- Su, K., & Wang, C. (2015). Recent advances in the use of gelatin in biomedical research. *Biotechnology letters*, 37(11), 2139-2145. <https://doi.org/10.1007/s10529-015-1907-0>
- Summa, M., Russo, D., Penna, I., Margaroli, N., Bayer, I. S., Bandiera, T., Athanassiou, A. & Bertorelli, R. (2018). A biocompatible sodium alginate/povidone iodine film enhances wound healing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 122, 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.10.004>
- Sun, G., Zhang, X., Shen, Y. I., Sebastian, R., Dickinson, L. E., Fox-Talbot, K., Reinblatt, M., Steenbergen, C., Harmon, J. W., & Gerecht, S. (2011). Dextran hydrogel scaffolds enhance angiogenic responses and promote complete skin regeneration during burn wound healing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(52), 20976-20981. <https://doi.org/10.1073/pnas.1115973108>
- Szekalska, M., Puciłowska, A., Szymańska, E., Ciosek, P., & Winnicka, K. (2016). Alginate: current use and future perspectives in pharmaceutical and biomedical applications. *International Journal of Polymer Science*. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7697031>
- Thu, H. E., Zulfakar, M. H., & Ng, S. F. (2012). Alginate based bilayer hydrocolloid films as potential slow-release modern wound dressing. *International journal of pharmaceutics*, 434(1-2), 375-383. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.05.044>
- Trucillo, P., & Di Maio, E. (2021). Classification and Production of Polymeric Foams among the Systems for Wound Treatment. *Polymers*, 13(10), 1608. <https://doi.org/10.3390/polym13101608>
- Tuncay, M., & Çalış, S., (1999). Biodegradable synthetic and natural polymers used in drug delivery systems. Ilac tasiyici sistemlerde kullanılan biyoparcalanabilir sentetik ve dogal polimerler. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol.24, no.2, 109-123.
- Ulery, B. D., Nair, L. S., & Laurencin, C. T. (2011). Biomedical applications of biodegradable polymers. *Journal of polymer science Part B: polymer physics*, 49(12), 832-864. <https://doi.org/10.1002/polb.22259>
- Vaid, R., Pasquinelli, M. A., & King, M. W. (2020). Bioresorbable Polymers for Surgical Suture Applications. *Encyclopedia of Renewable and Sustainable Materials*, 2, 698-714. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803581-8.11667-4>
- Vig, K., Chaudhari, A., Tripathi, S., Dixit, S., Sahu, R., Pillai, S., Dennis, V. A. & Singh, S. R. (2017). Advances in skin regeneration using tissue engineering. *International journal of molecular sciences*, 18(4), 789. <https://doi.org/10.3390/ijms18040789>
- Winter, G. D. (1962). Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature*, 193(4812), 293-294. <https://doi.org/10.1038/193293a0>

- Yildirim, R., Guner, A., Cekic, A. B., Usta, M. A., Ulusahin, M., & Turkyilmaz, S. (2019). Outcomes of the use of hyaluronic acid-based wound dressings for the treatment of partial-thickness facial burns. *Journal of Burn Care & Research*. <https://doi.org/10.1093/jbcr/irz004>
- Zhao, Y., & Jalili, S. (2022). Dextran, as a biological macromolecule for the development of bioactive wound dressing materials: A review of recent progress and future perspectives. *International Journal of Biological Macromolecules*.
- Zeng, Q., Macri, L. K., Prasad, A., Clark, R. A. F., Zeugolis, D. I., Hanley, C., Garcia, Y., Pandit, A., Leavesley, D.I., Stupar, D., Fernandez M.L., Fan, C. & Upton, Z. (2017). 6.20 Skin Tissue Engineering, 334-382. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803581-8.10157-2>
- Zheng, Y., Liang, Y., Zhang, D., Sun, X., Liang, L., Li, J., & Liu, Y. N. (2018). Gelatin-based hydrogels blended with gellan as an injectable wound dressing. *ACS omega*, 3(5), 4766-4775. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b00308>