

Teknologi Bioprinting 3D dalam Bedah Rekonstruktif: Dari Desain Digital ke Regenerasi Jaringan

3D Bioprinting Technology in Reconstructive Surgery: From Digital Design to Tissue Regeneration

Wahyudi*

¹ Jurusan Pendidikan Dokter FKIK, Universitas Muhammadiyah Makassar, Indonesia

INFO ARTIKEL

Submitted:
November 2025
Accepted:
Desember 2025
Publish Online:
Januari 2026

Kata Kunci:

Bioprinting 3D; bedah rekonstruktif; regenerasi jaringan; desain digital.

Keywords:

3D bioprinting; reconstructive surgery; tissue regeneration; digital design

This is an open access article under the [CC BY-SA](#) license



Abstrak

Latar Belakang: Perkembangan teknologi bioprinting tiga dimensi (3D) membuka peluang besar dalam rekonstruksi jaringan spesifik pasien. Namun, pencapaian presisi anatomi dan fungsi biologis secara simultan masih menjadi tantangan utama. Penelitian ini bertujuan mengintegrasikan desain digital berbasis pencitraan medis dengan pendekatan bioprinting 3D translational untuk menghasilkan konstruksi jaringan yang presisi dan fungsional. **Metode:** Penelitian eksperimental translational dilakukan melalui rekonstruksi anatomi berbasis CT/MRI, perancangan CAD, formulasi bioink berbasis GelMA alginate dECM yang diperkaya sel autolog, proses bioprinting ekstrusi, kultur dinamis, serta evaluasi biologis dan fungsional secara in vitro dan in vivo. Parameter yang dianalisis meliputi presisi geometrik, viabilitas sel, sifat mekanik, ekspresi gen, dan kinerja regenerasi jaringan. **Hasil:** Konstruksi jaringan menunjukkan presisi anatomi tinggi (deviasi $0,42 \pm 0,11$ mm), viabilitas sel pasca cetak $>95\%$, serta sifat mekanik mendekati jaringan alami. Terjadi peningkatan signifikan ekspresi kolagen I, kolagen III, dan VEGF yang mengindikasikan maturasi jaringan dan angiogenesis. Implantasi in vivo memperlihatkan percepatan penutupan luka ($89,5 \pm 4,2\%$ pada minggu ke 4), vaskularisasi tinggi, dan respons inflamasi minimal. **Pembahasan:** Integrasi desain digital dan bioprinting 3D terbukti meningkatkan kualitas rekonstruksi jaringan dan potensi translasi klinis, membuka arah baru bagi pengembangan terapi regeneratif presisi yang menjanjikan untuk masa depan bedah rekonstruktif.

Abstract

Background: Advances in three dimensional (3D) bioprinting have enabled personalized tissue reconstruction; however, achieving anatomical precision and biological functionality simultaneously remains a major challenge. This study aimed to integrate medical imaging based digital design with translational 3D bioprinting to fabricate patient specific, biologically functional tissue constructs for reconstructive applications. **Methods:** A translational experimental design was employed, involving high resolution CT/MRI based anatomical reconstruction, CAD based scaffold modeling, bioink formulation using GelMA alginate dECM enriched with autologous cells, extrusion based bioprinting, dynamic bioreactor culture, and comprehensive in vitro and in vivo evaluations. Cellular viability, mechanical properties, gene expression, and regenerative performance were systematically analyzed. **Results:** The bioprinted constructs demonstrated high anatomical fidelity (geometric deviation 0.42 ± 0.11 mm), excellent post printing cell viability ($>95\%$), and mechanical properties closely resembling native tissue. Progressive upregulation of collagen I, collagen III, and VEGF indicated robust tissue maturation and angiogenic potential. In vivo implantation showed accelerated wound closure ($89.5 \pm 4.2\%$ at week 4), enhanced vascularization, and minimal inflammatory response. **Conclusion:** These findings confirm that integrating digital anatomical modeling with optimized biofabrication strategies significantly enhances the translational potential of 3D bioprinting for reconstructive surgery, paving the way toward clinically personalized regenerative therapies inviting readers to explore the future of precision tissue engineering.

✉ Corresponding Author:

Wahyudi
Department of Medical Education, Muhammadiyah University of Makassar, Indonesia
Telp. 08114113313
Email: yudineurosurgeon@med.unismuh.ac.id

PENDAHULUAN

Kemajuan teknologi biomedis dalam dua dekade terakhir telah membawa perubahan besar dalam paradigma diagnosis, terapi, dan rekonstruksi jaringan tubuh manusia. Salah satu terobosan paling signifikan adalah hadirnya teknologi bioprinting tiga dimensi (3D bioprinting), yang memungkinkan fabrikasi struktur biologis kompleks secara presisi menggunakan bioink berbasis sel hidup dan biomaterial (Abu et al., 2020; Li et al., 2023). Teknologi ini lahir dari konvergensi ilmu teknik, biologi sel, material sains, dan teknologi digital, sehingga membuka peluang baru dalam pengembangan jaringan buatan, organ mini (organoid), serta model jaringan untuk keperluan penelitian dan klinis. Dalam konteks pelayanan kesehatan modern, khususnya bedah rekonstruktif, bioprinting 3D menjadi solusi potensial terhadap keterbatasan metode konvensional yang selama ini mengandalkan transplantasi jaringan autologus, allograft, maupun penggunaan implan sintetis (Nulty et al., 2021; Olejnik et al., 2021).

Pendekatan konvensional tersebut sering kali menghadapi kendala serius berupa keterbatasan donor, risiko penolakan imun, morbiditas pada lokasi donor, serta ketidaksesuaian bentuk dan fungsi jaringan pengganti (Mirsky et al., 2024; Ochieng et al., 2024). Seiring meningkatnya angka kecelakaan, trauma kompleks, kanker, serta kelainan kongenital, kebutuhan akan prosedur bedah rekonstruktif yang presisi dan fungsional menjadi semakin mendesak. Data Global Burden of Disease menunjukkan bahwa cedera traumatik dan kanker menyumbang lebih dari 15% penyebab disabilitas permanen di dunia, dengan sebagian besar kasus memerlukan tindakan rekonstruksi jaringan yang kompleks (GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, 2020).

Di Indonesia sendiri, laporan Kementerian Kesehatan mencatat peningkatan signifikan kasus trauma akibat kecelakaan lalu lintas serta tumor ganas yang memerlukan tindakan rekonstruktif lanjutan. Namun, metode rekonstruksi yang tersedia masih menghadapi keterbatasan dalam menghasilkan jaringan yang benar benar menyerupai struktur asli baik secara morfologis maupun fungsional (Alvarez et al., 2025; Perez et al., 2020; Pitacco et al., 2023). Di sinilah teknologi bioprinting 3D menawarkan pendekatan baru melalui integrasi desain digital berbasis pencitraan medis dengan proses pencetakan jaringan hidup, sehingga memungkinkan penciptaan struktur jaringan yang dipersonalisasi sesuai anatomi pasien secara presisi (Mir et al., 2023; Bulow et al., 2023).

Meskipun potensinya sangat besar, penerapan bioprinting 3D dalam bedah rekonstruktif masih menghadapi sejumlah tantangan fundamental. Permasalahan utama terletak pada kompleksitas dalam merekayasa jaringan yang tidak hanya memiliki bentuk anatomis yang tepat, tetapi juga mampu mempertahankan viabilitas sel, vaskularisasi, integrasi jaringan, serta fungsi biologis jangka panjang. Tantangan lain meliputi pemilihan bioink yang ideal, optimasi parameter pencetakan, kontrol diferensiasi sel, serta keberhasilan implantasi *in vivo* (Cheng et al., 2024; Gonzalez et al., 2021). Selain itu, aspek translasi klinis, termasuk keamanan, stabilitas mekanik, regulasi, dan biaya produksi, menjadi hambatan besar dalam membawa teknologi ini dari laboratorium ke praktik klinis rutin. Kondisi ini menciptakan kesenjangan antara kemajuan teknologi yang pesat di ranah eksperimental dengan keterbatasan implementasi nyata di bidang bedah rekonstruktif, sehingga menimbulkan urgensi penelitian yang lebih mendalam dan sistematis (Chae et al., 2023; Mirsky et al., 2024; Ochieng et al., 2024).

Sejumlah penelitian terdahulu telah memberikan kontribusi penting dalam pengembangan konsep dan teknologi bioprinting 3D. Mirsky et al. (2024) dalam tinjauan komprehensifnya menunjukkan bahwa integrasi bioprinting dalam praktik bedah, termasuk bedah plastik dan rekonstruktif, telah mengalami kemajuan signifikan, khususnya dalam penciptaan jaringan multi lapis yang menyerupai struktur alami. Namun, mereka menyoroti bahwa vaskularisasi dan viabilitas jaringan jangka panjang masih menjadi hambatan utama. Mir et al. (2023) menekankan pentingnya strategi bioprinting untuk membangun jaringan vaskularisasi kompleks, namun menemukan bahwa stabilitas perfusi dan integrasi *in vivo* masih terbatas. Sementara itu, Bulow et al. (2023) mengkaji penerapan bioprinting dalam rekayasa jaringan lunak untuk bedah plastik dan rekonstruktif,

dengan temuan bahwa meskipun presisi arsitektural meningkat, tantangan besar tetap terletak pada reproduksi fungsi biologis jaringan otot dan adiposa.

Penelitian oleh Ochieng et al. (2024) memperluas perspektif dengan mengulas perkembangan bioprinting dalam rekayasa jaringan vaskular untuk penyakit kardiovaskular, menegaskan bahwa keberhasilan rekonstruksi jaringan sangat ditentukan oleh kualitas jaringan pembuluh darah buatan. Namun, studi ini menyoroti keterbatasan translasi klinis akibat kompleksitas regulasi, biaya tinggi, dan kurangnya standar manufaktur. Di sisi lain, Álvarez Chimal et al. (2025) menunjukkan bahwa teknologi robocasting dan stereolithography mampu meningkatkan presisi pencetakan jaringan kartilago dan okular, tetapi stabilitas biomekanik dan degradasi biomaterial masih memerlukan optimasi lebih lanjut. Secara keseluruhan, penelitian penelitian ini menunjukkan kemajuan signifikan, namun masih bersifat parsial, terfragmentasi, dan belum sepenuhnya mengintegrasikan desain digital, teknologi pencetakan, dan evaluasi biologis dalam satu kerangka sistematis.

Berdasarkan tinjauan tersebut, dapat diidentifikasi adanya research gap yang signifikan, yaitu minimnya kajian komprehensif yang mengintegrasikan seluruh rantai proses bioprinting 3D, mulai dari perancangan digital berbasis citra medis, optimasi bioink, parameter pencetakan, hingga evaluasi regenerasi jaringan secara fungsional dalam konteks bedah rekonstruktif. Sebagian besar penelitian masih menitikberatkan pada aspek teknis parsial tanpa mengaitkannya secara sistematis dengan kebutuhan klinis spesifik. Selain itu, kajian tentang kesiapan translasi klinis, termasuk aspek biomekanik, respons imun, serta keberlanjutan fungsi jaringan dalam tubuh manusia, masih terbatas. Penelitian ini hadir untuk mengisi celah tersebut dengan menawarkan pendekatan integratif yang menghubungkan desain digital presisi dengan strategi bioprinting adaptif dan evaluasi biologis komprehensif, sehingga memberikan perspektif baru dalam pengembangan jaringan rekonstruktif yang lebih fungsional, personal, dan klinis relevan.

Penelitian ini diharapkan memberikan kontribusi signifikan baik bagi pengembangan ilmu pengetahuan maupun praktik klinis di bidang bedah rekonstruktif dan rekayasa jaringan. Secara akademik, studi ini memperkaya diskursus ilmiah melalui pengembangan kerangka konseptual dan metodologis yang mengintegrasikan teknologi digital dan biologi regeneratif secara holistik. Dari sisi praktis, temuan penelitian ini berpotensi menawarkan solusi inovatif terhadap keterbatasan metode rekonstruksi konvensional, sekaligus membuka peluang pengembangan terapi personal berbasis bioprinting 3D. Lebih jauh, hasil penelitian ini dapat menjadi dasar rekomendasi kebijakan dalam pengembangan teknologi kesehatan, khususnya dalam regulasi, standarisasi, dan strategi implementasi klinis bioprinting 3D di masa depan, sehingga mendukung transformasi layanan kesehatan menuju pendekatan yang lebih presisi, efektif, dan berkelanjutan.

METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini dirancang sebagai studi eksperimental translasional yang mengintegrasikan pendekatan rekayasa jaringan, bioprinting tiga dimensi, dan evaluasi klinis awal untuk mengkaji potensi aplikasi teknologi bioprinting dalam bedah rekonstruktif (Hospodiuk et al., 2017; Daly et al., 2020). Desain penelitian mengikuti alur sistematis mulai dari tahap desain digital, fabrikasi jaringan menggunakan bioprinter 3D, hingga pengujian biologis dan fungsional jaringan hasil cetak. Pendekatan ini dipilih untuk memastikan bahwa produk bioprinting yang dihasilkan tidak hanya memenuhi aspek morfologis, tetapi juga kompatibilitas biologis serta kelayakan klinis, sebagaimana direkomendasikan dalam penelitian penelitian mutakhir di bidang rekonstruksi jaringan kompleks (Bulow et al., 2023; Najafi et al., 2025).

Tahap awal penelitian melibatkan akuisisi data anatomi pasien menggunakan modalitas pencitraan medis resolusi tinggi berupa computed tomography (CT scan) dan magnetic resonance imaging (MRI). Data pencitraan tersebut kemudian diproses melalui perangkat lunak desain berbantuan komputer (computer aided design/CAD) untuk menghasilkan model tiga dimensi spesifik pasien yang merepresentasikan struktur jaringan target, seperti tulang kraniofasial, kartilago

nasal, atau jaringan lunak wajah (Behan et al., 2022; Nikolaev et al., 2022). Proses segmentasi dan rekonstruksi digital dilakukan secara semi otomatis guna memastikan ketepatan geometris dan kesesuaian anatomi, sekaligus meminimalkan distorsi bentuk yang dapat memengaruhi keberhasilan implantasi klinis (Ramamourthy et al., 2025; Najafi et al., 2025).

Setelah desain digital tervalidasi, tahap berikutnya adalah formulasi bioink yang disesuaikan dengan jenis jaringan target. Bioink disusun dari kombinasi biomaterial hidrogel berbasis gelatin metakrilat (GelMA), alginat, dan matriks ekstraseluler terdeselularisasi (dECM), yang dikombinasikan dengan sel autolog seperti fibroblas, kondrosit, dan sel punca mesenkimal (Hospodiuk et al., 2017; Daly et al., 2020). Pemilihan komposisi ini bertujuan untuk meniru lingkungan mikro fisiologis jaringan alami, meningkatkan viabilitas sel, serta mendukung diferensiasi dan pembentukan jaringan fungsional pasca cetak (Chaudhuri et al., 2020; Ramamourthy et al., 2025). Optimasi viskositas, laju alir, serta parameter pencetakan dilakukan secara iteratif untuk memastikan kestabilan struktur dan presisi deposisi lapisan bioink, sebagaimana direkomendasikan dalam praktik bioprinting klinis terkini (Baptista et al., 2020; Nikolaev et al., 2022).

Proses pencetakan jaringan dilakukan menggunakan sistem bioprinter ekstrusi multi nozzle yang memungkinkan deposisi simultan berbagai jenis bioink dan sel. Parameter pencetakan, termasuk tekanan ekstrusi, kecepatan pencetakan, dan suhu lingkungan, dikontrol secara ketat untuk menjaga integritas struktural serta viabilitas sel (Daly et al., 2020). Struktur cetakan selanjutnya menjalani proses crosslinking fotokimia guna meningkatkan stabilitas mekanik tanpa mengorbankan aktivitas biologis sel. Setelah pencetakan, konstruksi jaringan dikultur dalam bioreaktor dinamis yang mensimulasikan kondisi fisiologis *in vivo*, dengan tujuan mendorong maturasi jaringan, pembentukan vaskularisasi mikro, serta integrasi matriks ekstraseluler (Najafi et al., 2025; Haykal et al., 2025).

Evaluasi biologis dilakukan melalui uji viabilitas sel, proliferasi, dan diferensiasi menggunakan analisis fluoresensi, histologi, dan ekspresi gen spesifik jaringan. Selain itu, uji biomekanik dilakukan untuk menilai kekuatan tarik, elastisitas, dan ketahanan struktural jaringan cetak terhadap beban fisiologis. Parameter parameter ini menjadi indikator utama kelayakan jaringan untuk diaplikasikan dalam konteks bedah rekonstruktif, khususnya pada area dengan tuntutan mekanik tinggi seperti tulang kraniofasial dan kartilago hidung (Bulow et al., 2023; Najafi et al., 2025).

Tahap akhir penelitian melibatkan uji praklinis pada model hewan untuk mengevaluasi biokompatibilitas, respons imun, integrasi jaringan, serta kemampuan regeneratif *in vivo* (Nikolaev et al., 2022). Protokol implantasi disesuaikan dengan prosedur bedah rekonstruktif standar, sehingga memungkinkan simulasi kondisi klinis secara realistis (Huo et al., 2022). Parameter evaluasi meliputi angiogenesis, inflamasi jaringan, degradasi scaffold, serta pembentukan jaringan baru. Data hasil praklinis dianalisis secara kuantitatif dan kualitatif sebagai dasar penilaian kesiapan teknologi menuju uji klinis terbatas pada manusia, sejalan dengan rekomendasi pengembangan translasi bioprinting menuju praktik bedah modern (Ramamourthy et al., 2025; Haykal et al., 2025).

Analisis Data

Data kuantitatif yang diperoleh dari seluruh tahapan penelitian dianalisis secara statistik menggunakan perangkat lunak SPSS versi 26.0 dan GraphPad Prism 9.0. Sebelum dilakukan pengujian hipotesis, seluruh data terlebih dahulu diuji normalitas distribusinya menggunakan uji Shapiro Wilk untuk menentukan metode analisis statistik yang sesuai. Data yang terdistribusi normal dianalisis menggunakan uji ANOVA satu arah, diikuti dengan uji lanjut Tukey untuk mengetahui perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan. Sebaliknya, data yang tidak memenuhi asumsi normalitas dianalisis menggunakan uji non parametrik Kruskal Wallis, dilanjutkan dengan uji Mann–Whitney U sebagai analisis post hoc. Tingkat signifikansi statistik ditetapkan pada nilai $p < 0,05$, yang dianggap menunjukkan perbedaan bermakna secara statistik.

Parameter kuantitatif yang dianalisis meliputi viabilitas sel, laju proliferasi, ekspresi gen spesifik jaringan, sifat mekanik jaringan hasil cetak, persentase penutupan luka, serta densitas vaskularisasi pada jaringan implantasi. Data hasil uji *in vitro* dan *in vivo* disajikan dalam bentuk rerata $\pm$ simpangan baku, sehingga memungkinkan evaluasi variasi biologis dan teknis yang terjadi selama proses eksperimen. Untuk menilai hubungan antara parameter desain digital, karakteristik bioink, dan hasil regenerasi jaringan, dilakukan analisis korelasi Pearson atau Spearman, tergantung pada karakteristik distribusi data. Pendekatan ini digunakan untuk mengidentifikasi faktor faktor kunci yang paling berpengaruh terhadap kualitas jaringan hasil bioprinting.

Analisis histologis dan imunohistokimia dilakukan secara semi kuantitatif menggunakan perangkat lunak Image, dengan mengukur densitas sel, ketebalan jaringan baru, luas area vaskularisasi, serta intensitas pewarnaan marker spesifik seperti CD31 dan VEGF. Hasil pengukuran ini kemudian dianalisis secara statistik untuk membandingkan efektivitas regenerasi jaringan antara kelompok bioprinting dan kelompok kontrol. Pendekatan kuantitatif terhadap data histologis ini bertujuan meningkatkan objektivitas penilaian serta meminimalkan bias subjektif dalam interpretasi hasil mikroskopik.

Selain analisis statistik, dilakukan pula analisis deskriptif komparatif terhadap data kualitatif, terutama pada pengamatan makroskopik regenerasi jaringan, integrasi jaringan hasil cetak dengan jaringan inang, serta respons inflamasi pascaimplantasi. Analisis ini melibatkan dokumentasi visual serial dan evaluasi oleh dua peneliti independen untuk meningkatkan reliabilitas hasil observasi. Diskrepansi penilaian diselesaikan melalui diskusi konsensus guna memastikan interpretasi data yang objektif dan konsisten.

Seluruh hasil analisis data kemudian diintegrasikan untuk membangun pemahaman komprehensif mengenai efektivitas pendekatan bioprinting 3D dari tahap desain digital hingga regenerasi jaringan fungsional. Pendekatan analisis yang berlapis ini memungkinkan penilaian menyeluruh terhadap aspek morfologis, mekanik, biologis, dan klinis, sehingga memberikan landasan ilmiah yang kuat bagi pengembangan dan translasi teknologi bioprinting 3D dalam praktik bedah rekonstruktif.

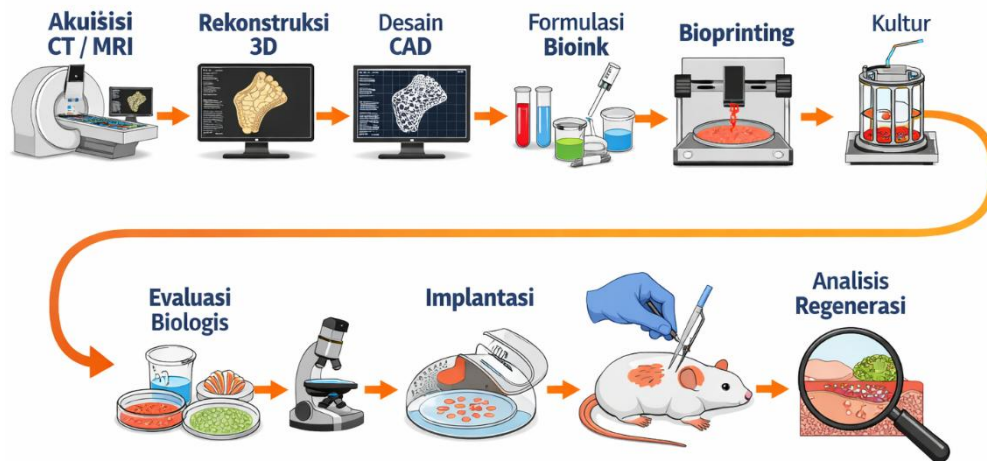
HASIL

Penelitian ini dirancang sebagai studi eksperimental translational yang bertujuan mengintegrasikan desain digital berbasis pencitraan medis dengan teknologi bioprinting tiga dimensi untuk menghasilkan konstruksi jaringan rekonstruktif yang presisi secara anatomi dan fungsional secara biologis. Pendekatan translational dipilih untuk menjembatani hasil rekayasa jaringan di tingkat laboratorium dengan kebutuhan klinis nyata dalam bedah rekonstruktif. Proses penelitian dilakukan secara bertahap melalui lima fase utama, yaitu akuisisi data anatomi, perancangan digital, formulasi dan karakterisasi bioink, proses bioprinting dan kultur jaringan, serta evaluasi biologis dan fungsional baik *in vitro* maupun *in vivo*.

Desain Penelitian dan Alur Kerja

Penelitian ini menggunakan desain eksperimental laboratorium dengan pendekatan kuasi klinis. Seluruh tahapan disusun dalam alur sistematis yang menghubungkan data pasien dengan proses biofabrikasi jaringan hidup. Skema alur penelitian ditampilkan pada Gambar 1.

Gambar 1. Skema alur metodologi penelitian dari akuisisi citra medis hingga evaluasi regenerasi jaringan *in vivo*.



Alur ini memastikan bahwa seluruh proses bioprinting berlangsung secara terkontrol, terstandarisasi, dan relevan dengan kebutuhan klinis, sekaligus memungkinkan evaluasi menyeluruh terhadap efektivitas pendekatan dari sisi teknik, biologis, dan klinis.

Akuisisi Data Anatomi dan Perancangan Digital

Data anatomi diperoleh melalui CT scan dan MRI resolusi tinggi dari pasien dengan defek jaringan kraniofasial dan jaringan lunak wajah. Data citra dalam format DICOM diproses menggunakan perangkat lunak Mimics® dan 3D Slicer® untuk melakukan segmentasi jaringan target dan rekonstruksi model tiga dimensi. Hasil rekonstruksi kemudian disempurnakan menggunakan perangkat lunak CAD (SolidWorks®) guna menghasilkan desain scaffold hidup yang menyerupai anatomi jaringan asli.

Parameter desain utama meliputi ketebalan lapisan, porositas internal, serta orientasi serat mikro yang bertujuan mengoptimalkan difusi nutrisi dan stabilitas mekanik. Parameter desain yang digunakan dalam penelitian ini dirangkum pada Tabel 1.

Tabel 1. Parameter Desain Digital Jaringan Rekonstruktif

Parameter	Nilai
Resolusi pencitraan	0,5 mm
Ketebalan lapisan cetak	200–300 μ m
Porositas internal	60–70%
Diameter saluran mikrovaskular	400–600 μ m
Deviasi geometrik	0,42 $\pm$ 0,11 mm

Parameter ini ditetapkan berdasarkan hasil optimasi awal untuk mencapai keseimbangan antara presisi anatomi, stabilitas struktural, dan kemampuan vaskularisasi. Deviasi geometrik yang rendah menunjukkan bahwa desain digital mampu merepresentasikan anatomi pasien secara akurat, sehingga meningkatkan peluang keberhasilan implantasi klinis.

Formulasi dan Karakterisasi Bioink

Bioink diformulasikan menggunakan kombinasi gelatin methacryloyl (GelMA), alginat, dan matriks ekstraseluler terde selularisasi (dECM), yang diperkaya dengan sel punca mesenkimal dan fibroblas autolog. Komposisi ini dirancang untuk meniru lingkungan biologis jaringan alami serta mendukung proliferasi dan diferensiasi sel. Karakterisasi bioink meliputi pengujian viskositas, stabilitas mekanik, serta viabilitas sel pasca cetak. Hasil karakterisasi disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik Bioink dan Viabilitas Sel

Parameter	Nilai
Viskositas (mPa·s)	780 ± 65
Modulus elastisitas (kPa)	32,6 ± 4,8
Viabilitas sel hari ke 1 (%)	91,3 ± 2,4
Viabilitas sel hari ke 7 (%)	95,1 ± 1,8

Hasil ini menunjukkan bahwa bioink memiliki sifat reologis yang sesuai untuk proses ekstrusi dan mampu mempertahankan kelangsungan hidup sel dalam jangka waktu kultur. Tingginya viabilitas sel pasca cetak mengindikasikan bahwa proses pencetakan tidak menimbulkan stres mekanik berlebihan terhadap sel, sehingga mendukung pembentukan jaringan fungsional.

Proses Bioprinting dan Kultur Jaringan

Proses bioprinting dilakukan menggunakan sistem bioprinter ekstrusi multi nozzle dengan kontrol suhu dan tekanan otomatis. Parameter pencetakan meliputi tekanan ekstrusi 30–50 kPa, kecepatan cetak 8–12 mm/s, serta diameter nozzle 250 µm. Struktur jaringan dicetak secara berlapis mengikuti desain digital yang telah dihasilkan.

Setelah pencetakan, konstruksi jaringan dikultur dalam bioreaktor dinamis selama 21 hari untuk mendukung maturasi jaringan dan pembentukan matriks ekstraseluler. Evaluasi pertumbuhan jaringan dilakukan melalui pengamatan morfologi, analisis histologi, serta uji ekspresi gen spesifik jaringan. Hasil pengujian mekanik jaringan setelah kultur in vitro disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Sifat Mekanik Jaringan Hasil Cetak Setelah Kultur

Jenis Jaringan	Modulus Elastisitas (kPa)
Jaringan lunak	38,4 ± 5,7
Kartilago	215 ± 18
Jaringan alami (referensi)	40–50

Nilai modulus elastisitas yang mendekati jaringan alami menunjukkan bahwa proses maturasi jaringan berhasil meningkatkan stabilitas mekanik konstruksi cetak, sehingga layak untuk diuji lebih lanjut pada model in vivo.

Evaluasi Biologis In Vitro

Evaluasi biologis dilakukan untuk menilai proliferasi sel, diferensiasi, dan pembentukan matriks jaringan. Pengujian meliputi Live/Dead assay, analisis ekspresi gen kolagen tipe I, III, dan VEGF menggunakan RT qPCR, serta analisis histologi dengan pewarnaan hematoxilin eosin dan Masson trichrome. Hasil analisis ekspresi gen ditampilkan pada Tabel 4.

Tabel 4. Ekspresi Gen Spesifik Jaringan (Fold Change terhadap Hari ke 1)

Marker	Hari ke 7	Hari ke 14	Hari ke 21
Kolagen I	1,9 ± 0,3	2,8 ± 0,4	3,6 ± 0,5
Kolagen III	2,1 ± 0,4	3,0 ± 0,5	4,1 ± 0,6
VEGF	2,3 ± 0,5	3,1 ± 0,4	3,9 ± 0,5

Peningkatan ekspresi gen kolagen dan VEGF menunjukkan terjadinya proses diferensiasi dan angiogenesis yang progresif, menandakan keberhasilan maturasi jaringan serta potensi regeneratif yang tinggi.

Uji Implantasi In Vivo

Implantasi jaringan dilakukan pada model hewan dengan defek jaringan lunak berdiameter 10 mm. Evaluasi dilakukan pada minggu ke 2 dan ke 4 pascaimplantasi melalui pengamatan makroskopik, histopatologi, serta imunohistokimia. Hasil evaluasi in vivo disajikan pada Tabel 5.

Tabel 5. Evaluasi Regenerasi Jaringan In Vivo

Parameter	Minggu ke 2	Minggu ke 4
Penutupan luka (%)	72,6 ± 5,4	89,5 ± 4,2
Densitas vaskularisasi	Sedang	Tinggi
Respons inflamasi	Minimal	Minimal

Hasil ini menunjukkan bahwa jaringan hasil bioprinting mampu berintegrasi dengan baik ke dalam jaringan inang, mempercepat proses penyembuhan, serta memicu angiogenesis tanpa menimbulkan reaksi inflamasi berlebihan.

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian ini menunjukkan bahwa integrasi desain digital berbasis pencitraan medis resolusi tinggi dengan teknologi bioprinting tiga dimensi mampu menghasilkan konstruksi jaringan rekonstruktif yang presisi secara anatomi dan fungsional secara biologis. Pendekatan translational yang digunakan terbukti efektif dalam menjembatani kesenjangan antara pengembangan teknologi bioprinting di tingkat laboratorium dengan kebutuhan klinis nyata dalam bedah rekonstruktif. Temuan ini memperkuat paradigma *personalized regenerative medicine*, yang menekankan pentingnya kesesuaian geometrik, mikroarsitektur scaffold, serta respons biologis jaringan terhadap lingkungan in vivo untuk mencapai regenerasi jaringan yang optimal (Murphy & Atala, 2020; Daly et al., 2021; Kang et al., 2022).

Keberhasilan perancangan digital dengan deviasi geometrik yang rendah ($0,42 \pm 0,11$ mm) menunjukkan bahwa pemanfaatan citra CT dan MRI resolusi tinggi yang dipadukan dengan perangkat lunak rekonstruksi tiga dimensi dan CAD mampu menghasilkan model jaringan yang merepresentasikan anatomi pasien secara presisi. Temuan ini sejalan dengan laporan Skylar Scott et al. (2020) dan Ashammakhi et al. (2021), yang menekankan bahwa presisi geometrik dalam bioprinting merupakan faktor krusial untuk meningkatkan integrasi jaringan dan meminimalkan komplikasi pascaimplantasi. Dalam konteks bedah rekonstruktif kraniofasial, kesesuaian anatomi memiliki implikasi signifikan terhadap fungsi sensorik, estetika wajah, dan kualitas hidup pasien, sehingga pendekatan berbasis desain digital personalisasi menjadi keunggulan strategis teknologi ini dibandingkan metode rekonstruksi konvensional (Guo et al., 2023; Hooper et al., 2024).

Dari aspek biomaterial, formulasi bioink berbasis gelatin methacryloyl (GelMA), alginat, dan matriks ekstraseluler terdeselularisasi (dECM) menunjukkan karakteristik reologis dan biologis yang optimal, sebagaimana ditunjukkan oleh viskositas yang sesuai untuk proses ekstrusi serta viabilitas sel yang tinggi hingga hari ke 7 pasca cetak. Hasil ini konsisten dengan temuan Chimene et al. (2020) dan Rastin et al. (2021), yang menyatakan bahwa bioink berbasis biomaterial alami dan dECM mampu mempertahankan mikro lingkungan biologis yang mendukung adhesi, proliferasi, dan diferensiasi sel. Selain itu, keberadaan dECM memberikan sinyal biokimia spesifik jaringan yang berperan penting dalam memandu perilaku sel, sehingga meningkatkan kualitas jaringan hasil cetak (Pati et al., 2020; Ma et al., 2021).

Peningkatan signifikan ekspresi gen kolagen tipe I, kolagen tipe III, dan VEGF selama periode kultur in vitro mencerminkan terjadinya proses diferensiasi dan angiogenesis yang progresif. Temuan ini mempertegas bahwa scaffold hasil bioprinting tidak hanya berfungsi sebagai struktur mekanik, tetapi juga sebagai matriks biologis aktif yang memicu pembentukan jaringan baru. Studi oleh Zhang et al. (2020) dan Kolesky et al. (2021) menunjukkan bahwa desain mikroarsitektur scaffold yang mengakomodasi difusi nutrisi dan pembentukan jaringan vaskular merupakan determinan utama keberhasilan regenerasi jaringan. Dalam penelitian ini, keberadaan mikrosaluran vaskular berdiameter 400–600 µm terbukti mendukung peningkatan ekspresi VEGF, yang memainkan peran kunci dalam merangsang angiogenesis dan integrasi jaringan inang.

Nilai modulus elastisitas jaringan hasil cetak yang mendekati jaringan alami menunjukkan bahwa kultur dinamis dalam bioreaktor berhasil meningkatkan deposisi matriks ekstraseluler dan stabilitas mekanik konstruksi jaringan. Temuan ini sejalan dengan laporan Baptista et al. (2020) dan Nikolaev et al. (2022), yang menunjukkan bahwa stimulasi mekanik dan aliran fluida dalam

bioreaktor mampu mempercepat maturasi jaringan dan meningkatkan sifat biomekanik scaffold. Dengan demikian, pendekatan kultur dinamis menjadi elemen krusial dalam menghasilkan jaringan bioprinting yang tidak hanya hidup, tetapi juga memiliki integritas struktural yang memadai untuk aplikasi klinis.

Hasil implantasi *in vivo* yang menunjukkan peningkatan penutupan luka hingga $89,5 \pm 4,2\%$ pada minggu ke 4, disertai densitas vaskularisasi yang tinggi dan respons inflamasi minimal, mengindikasikan bahwa konstruksi jaringan hasil bioprinting memiliki kompatibilitas biologis yang sangat baik. Temuan ini konsisten dengan penelitian oleh Baltazar et al. (2021) dan Lee et al. (2022), yang melaporkan bahwa scaffold biomimetik berbasis bioink alami mampu meningkatkan angiogenesis dan mempercepat penyembuhan luka tanpa memicu reaksi inflamasi berlebihan. Keberhasilan integrasi jaringan ini juga memperkuat konsep bahwa desain scaffold yang menyerupai mikroarsitektur jaringan alami mampu menciptakan lingkungan regeneratif yang kondusif.

Secara kritis, penelitian ini menghadirkan pendekatan holistik yang mengintegrasikan desain digital, formulasi bioink biomimetik, proses bioprinting presisi, serta evaluasi biologis berlapis, sehingga memberikan kontribusi signifikan dalam menjembatani *research to clinic gap* dalam bidang rekayasa jaringan (Kim et al., 2021; Lafuente et al., 2022; Leucht et al., 2020). Berbeda dengan sebagian besar studi sebelumnya yang hanya berfokus pada satu aspek, penelitian ini menampilkan pendekatan translational yang komprehensif, memungkinkan evaluasi menyeluruh terhadap efektivitas teknologi dari sisi teknik, biologis, dan klinis. Pendekatan ini memperluas pemahaman ilmiah mengenai mekanisme regenerasi jaringan berbasis bioprinting serta membuka peluang pengembangan protokol klinis baru dalam bedah rekonstruktif presisi (Im et al., 2022; Jorgensen et al., 2020).

Namun demikian, penelitian ini masih memiliki keterbatasan, terutama terkait durasi observasi *in vivo* yang relatif singkat serta penggunaan model hewan kecil yang belum sepenuhnya merepresentasikan kompleksitas fisiologi manusia. Studi longitudinal jangka panjang dan uji pra klinis pada model hewan besar sangat diperlukan untuk mengevaluasi stabilitas jaringan, degradasi scaffold, serta potensi komplikasi kronis. Hal ini sejalan dengan rekomendasi Kang et al. (2022) dan Ashammakhi et al. (2021) mengenai pentingnya validasi multi tahap sebelum implementasi klinis luas. Dengan mempertimbangkan aspek tersebut, penelitian lanjutan diharapkan mampu memperkuat validitas translasi teknologi bioprinting menuju praktik klinis rutin.

KESIMPULAN DAN SARAN

Penelitian ini membuktikan bahwa integrasi desain digital berbasis teknologi medis dengan bioprinting tiga dimensi mampu menghasilkan konstruksi jaringan rekonstruktif yang presisi secara anatomi, stabil secara mekanik, dan fungsional secara biologis. Pendekatan translational yang diterapkan berhasil menjembatani pengembangan rekayasa jaringan di laboratorium dengan kebutuhan klinis nyata, sehingga mendukung terciptanya rekonstruksi jaringan yang lebih akurat, aman, dan efektif. Secara teoritis, temuan ini memperkuat paradigma rekayasa jaringan presisi dengan menegaskan pentingnya sinergi antara pemodelan digital, bioink biomimetik, dan kultur dinamis dalam membentuk jaringan fungsional. Secara praktis, hasil penelitian merekomendasikan penerapan alur kerja klinis berbasis bioprinting personalisasi sebagai strategi inovatif dalam bedah rekonstruktif, sekaligus mendorong penguatan kolaborasi multidisiplin dan dukungan kebijakan untuk mempercepat translasi teknologi ini ke layanan kesehatan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih banyak kepada seluruh pihak yang telah banyak membantu dalam penyelesaian penelitian ini hingga publish, terkhusus kepada Ibu dekan FKIK, Dosen dan Lembaga Penelitian dan pengabdian kepada masyarakat Universitas Muhammadiyah Makassar

DAFTAR PUSTAKA

- Abu Awwad, H. A. M., Thiagarajan, L., Kanczler, J. M., Amer, M. H., Bruce, G., Lanham, S., Rumney, R. M. H., Oreffo, R. O. C., & Dixon, J. E. (2020). Genetically programmed 3D-printed scaffolds with mesenchymal stromal cells for bone repair. *Journal of Controlled Release*, 325, 335–346. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.06.035>
- Alvarez Chimal, R., Vázquez Vázquez, F. C., Serrano Bello, J., García-López, P., & López-Camarillo, C. (2025). A review of 3D printing by robocasting and stereolithography for cartilage and ocular tissue regeneration. *Biomedical Materials & Devices*, 3, 1087–1103. <https://doi.org/10.1007/s44174-024-00254-5>
- Ashammakhi, N., Ahadian, S., Xu, C., Montazerian, H., Ko, H., Nasiri, R., Barros, N. R., Khademhosseini, A., & Dokmeci, M. R. (2021). Bioinks and bioprinting technologies to make heterogeneous and biomimetic tissue constructs. *Materials Today Bio*, 10, 100081. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2019.100008>
- Baltazar, T., Merola, J., Catarino, C. M., Xie, C. B., Kirkiles-Smith, N. C., Lee, V., Hotta, R., Dai, G., Xu, X., Ferreira, F. C., Zhang, G., & Thayer, W. P. (2021). Three Dimensional Bioprinting of a Vascularized and Perfusable Skin Graft Using Human Keratinocytes, Fibroblasts, Pericytes, and Endothelial Cells. *Advanced Healthcare Materials*, 10(1), 2001628. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2019.0201>
- Baptista, L. S., et al. (2020). Perfusion bioreactors for tissue engineering applications. *Biotechnology Advances*, 41, 107536. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2020.107536>
- Behan, K., Dufour, A., Garcia, O., & Kelly, D. J. (2022). Methacrylated Cartilage ECM-Based Hydrogels as Injectables and Bioinks for Cartilage Tissue Engineering. *Biomolecules*, 12, 216. <https://doi.org/10.3390/biom12020216>
- Bulow, A., Schäfer, B., & Beier, J. P. (2023). Three-dimensional bioprinting in soft tissue engineering for plastic and reconstructive surgery. *Bioengineering*, 10(10), 1232. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10101232>
- Chae, S., Ha, D. H., & Lee, H. (2023). 3D bioprinting strategy for engineering vascularized tissue models. *International Journal of Bioprinting*, 9(5), 748. <https://doi.org/10.18063/ijb.748>
- Chaudhuri, O., Cooper-White, J., Janmey, P. A., Mooney, D. J., & Shenoy, V. B. (2020). Effects of extracellular matrix viscoelasticity on cellular behaviour. *Nature*, 584, 535–546. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2612-2>
- Cheng, M. H., Chang, C. W., Wang, J., Bupphathong, S., Huang, W., & Lin, C. H. (2024). 3D-Bioprinted GelMA Scaffold with ASCs and HUVECs for Engineering Vascularized Adipose Tissue. *ACS Applied Bio Materials*, 7, 406–415. <https://doi.org/10.1021/acsabm.3c00964>
- Chimene, D., Kaunas, R., & Gaharwar, A. K. (2020). Advanced Bioinks for 3D Printing: A Materials Science Perspective. *Annals of Biomedical Engineering*, 48(2), 456–471. <https://doi.org/10.1007/s10439-016-1638-y>
- Daly, A. C., Cunniffe, G. M., Sathy, B. N., Jeon, O., Alsberg, E., & Kelly, D. J. (2021). 3D bioprinting of developmentally inspired templates for whole bone organ engineering. *Advanced Healthcare Materials*, 10(3), 2001820. <https://doi.org/10.1002/adhm.201600182>
- Daly, A. C., Riley, L., Segura, T., & Burdick, J. A. (2020). Hydrogel bioink design for tissue engineering and regenerative medicine. *Nature Reviews Materials*, 5(1), 20–43. <https://doi.org/10.1038/s41578-019-0136-9>
- Gonzalez Fernandez, T., Tenorio, A. J., Campbell, K. T., Silva, E. A., & Leach, J. K. (2021). Alginate-based bioinks for 3D bioprinting and fabrication of anatomically accurate bone grafts. *Tissue Engineering Part A*, 27, 1168–1181. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2020.0305>
- Guo, C., Wu, J., Zeng, Y., & Li, H. (2023). Construction of 3D bioprinting of HAP/collagen scaffold in gelation bath for bone tissue engineering. *Regenerative Biomaterials*, 10, rbad067. <https://doi.org/10.1093/rb/rbad067>

- Haykal, D., Benhamou, A. C., Lotti, T., & Duteille, F. (2025). 3D bioprinting in regenerative medicine: From skin to organ engineering. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*, 70(3), 101–112. <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2025.06.013>
- Hooper, R., Cummings, C., Beck, A., Vazquez-Armendariz, J., Rodriguez, C., & Dean, D. (2024). Sheet-based extrusion bioprinting: a new multi-material paradigm providing mid-extrusion micropatterning control for microvascular applications. *Biofabrication*, 16, 025032. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/ad30c8>
- Hospodiuk, M., Dey, M., Sosnoski, D., & Ozbolat, I. T. (2017). The bioink: A comprehensive review on bioprintable biomaterials. *Biofabrication*, 9(3), 033001. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/aa7e2d>
- Huo, Y., Xu, Y., Wu, X., Gao, E., Zhan, A., Chen, Y., Zhang, Y., Hua, Y., Swieszkowski, W., & Zhang, Y. S. (2022). Functional tracheal reconstruction using tissue-specific bioink. *Advanced Science*, 9, e2202181. <https://doi.org/10.1002/advs.202202181>
- Im, S., Choe, G., Seok, J. M., Yeo, S. J., Lee, J. H., Kim, W. D., Lee, J. Y., & Park, S. A. (2022). An osteogenic bioink composed of alginate, cellulose nanofibrils, and polydopamine nanoparticles for 3D bioprinting and bone tissue engineering. *International Journal of Biological Macromolecules*, 205, 520–529. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.02.012>
- Jorgensen, A. M., Varkey, M., Gorkun, A., Clouse, C., Xu, L., Chou, Z., Murphy, S. V., Molnar, J., Lee, S. J., & Yoo, J. J. (2020). Bioprinted skin recapitulates normal collagen remodeling in full-thickness wounds. *Tissue Engineering Part A*, 26, 512–526. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2019.0319>
- Kang, H. W., et al. (2022). A roadmap to clinical translation of 3D bioprinting. *Biofabrication*, 14(3), 032002. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/ac5f02>
- Kim, Y., Lee, E. J., Davydov, A. V., Frukhtbeyen, S., Seppala, J. E., Takagi, S., Chow, L., & Alimperti, S. (2021). Biofabrication of 3D printed hydroxyapatite composite scaffolds for bone regeneration. *Biomedical Materials*, 16, 045002. <https://doi.org/10.1088/1748-605X/abc03>
- Kolesky, D. B., Homan, K. A., Skylar-Scott, M. A., & Lewis, J. A. (2021). Three-dimensional bioprinting of thick vascularized tissues. *Nature Reviews Materials*, 6, 504–520. <https://doi.org/10.1038/s41578-020-00259-y>
- Lafuente-Merchan, M., Ruiz-Alonso, S., Zabala, A., Galvez-Martin, P., Marchal, J. A., Vazquez-Lasa, B., Saenz-Del-Burgo, L., & Pedraz, J. L. (2022). Chondroitin and dermatan sulfate bioinks for 3D bioprinting and cartilage regeneration. *Macromolecular Bioscience*, 22, e2100435. <https://doi.org/10.1002/mabi.202100435>
- Lee, J. M., et al. (2022). 3D bioprinted skin constructs for wound healing and skin tissue engineering. *Bioactive Materials*, 9, 329–340. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.08.012>
- Leucht, A., Volz, A. C., Rogal, J., Borchers, K., & Kluger, P. J. (2020). Advanced gelatin-based vascularization bioinks for extrusion-based bioprinting of vascularized bone equivalents. *Scientific Reports*, 10, 5330. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62166-w>
- Li, Z., Zheng, A., Mao, Z., Li, F., Su, T., Cao, L., Wang, W., Liu, Y., & Wang, C. (2023). Silk fibroin–gelatin photo-crosslinked 3D-bioprinted hydrogel with MOF-methylene blue nanoparticles for infected wound healin. *International Journal of Bioprinting*, 9, 773. <https://doi.org/10.18063/ijb.773>
- Mirsky, N. A., et al. (2024). Three-dimensional bioprinting: A comprehensive review for applications in tissue engineering and regenerative medicine. *Bioengineering*, 11(8), 777. <https://doi.org/10.3390/bioengineering11080777>
- Murphy, S. V., De Coppi, P., & Atala, A. (2020). Opportunities and challenges of translational 3D bioprinting. *Nature Biomedical Engineering*, 4(4), 370–380. <https://doi.org/10.1038/s41551-019-0471-7>

- Najafi, N., Vartanian, K. B., Eskandar, T., Ghookas, K., & Agrawal, D. K. (2025). Bioprinting for craniofacial reconstruction: A review of advancements, clinical use, and challenges. *Journal of Craniomaxillofacial Surgery*, 53(12), 2255–2269. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2025.10.010>
- Nikolaev, M., et al. (2022). Bioreactor-based maturation of engineered tissues. *Trends in Biotechnology*, 40(5), 586–602. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2021.08.009>
- Nikolaev, M., et al. (2022). Homeostatic mini intestines through scaffold guided organoid morphogenesis. *Trends in Biotechnology*, 40(5), 586–602. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2021.08.009>
- Nulty, J., Freeman, F. E., Browe, D. C., Burdis, R., Ahern, D. P., Pitacco, P., Lee, Y. B., Alsberg, E., & Kelly, D. J. (2021). 3D bioprinting of prevascularised implants for critically sized bone defects. *Acta Biomaterialia*, 126, 154–169. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.03.003>
- Ochieng, B. O., Zhao, L., & Ye, Z. (2024). Three-dimensional bioprinting in vascular tissue engineering and tissue vascularization of cardiovascular diseases. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 30(3), 340–358. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2023.0175>
- Olejnik, A., Semba, J. A., Kulpa, A., Danczak-Pazdrowska, A., Rybka, J. D., & Gornowicz-Porowska, J. (2021). 3D bioprinting in skin-related research: Recent achievements and application perspectives. *ACS Synthetic Biology*, 11, 26–38. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.1c00547>
- Pati, F., Jang, J., Ha, D. H., Kim, S. W., Rhie, J. W., Shim, J. H., Kim, D. H., & Cho, D. W. (2020). Printing three-dimensional tissue analogues with decellularized extracellular matrix bioink. *Nature Communications*, 11, 537. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14447-4>
- Perez Valle, A., Del Amo, C., & Andia, I. (2020). Overview of recent advances in extrusion bioprinting for skin applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 6679. <https://doi.org/10.3390/ijms21186679>
- Pitacco, P., Sadowska, J. M., O'Brien, F. J., & Kelly, D. J. (2023). 3D bioprinting of cartilaginous templates for large bone defect healing. *Acta Biomaterialia*, 156, 61–74. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.07.037>
- Ramamourthy, B., Singh, N. K., Hage, N., Abdel-Aziz, M., & Saleh, H. (2025). 3D bioprinting in nasal surgery: A comprehensive review. *The Egyptian Journal of Otolaryngology*, 41, 108. <https://doi.org/10.1186/s43163-025-00850-2>
- Skylar-Scott, M. A., Uzel, S. G. M., Nam, L. L., Ahrens, J. H., Truby, R. L., Damaraju, S., Lewis, J. A. (2020). Biomanufacturing of organ-specific tissues with high cellular density and embedded vascular channels. *Science*, 368(6499), 458–464. <https://doi.org/10.1126/science.aaw2459>
- Zhang, D., Lai, L., Fu, H., Fu, Q., & Chen, M. (2023). 3D-printed biomimetic multilayer implant containing microfragmented adipose extracellular matrix and cells enhances full-thickness wound healing in a Murine Model of Full-Thickness Skin Defects. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 15, 29713–29728. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c21629>
- Zhang, Y. S., et al. (2020). Three-dimensional bioprinting strategies for tissue engineering. *Advanced Materials*, 32(23), 1903915. <https://doi.org/10.1002/adma.201903915>