

# DOKU MÜHENDİSLİĞİNDE BİLGİSAYAR DESTEKLİ YAPAY KEMİK İSKELESİ TASARIMI

Neslihan TOP  
Dr. Harun GÖKÇE



İKSAD  
Publishing House

**DOKU MÜHENDİSLİĞİNDE BİLGİSAYAR  
DESTEKLİ YAPAY KEMİK İSKELESİ TASARIMI**

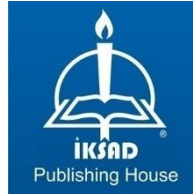
**Yazarlar**

**Neslihan TOP**

**Dr. Harun GÖKÇE**

**Editör**

**Doç. Dr. İsmail ŞAHİN**



Copyright © 2020 by iksad publishing house  
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced,  
distributed or transmitted in any form or by  
any means, including photocopying, recording or other electronic or  
mechanical methods, without the prior written permission of the publisher,  
except in the case of  
brief quotations embodied in critical reviews and certain other  
noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic  
Development and Social  
Researches Publications®  
(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)  
TURKEY TR: +90 342 606 06 75  
USA: +1 631 685 0 853  
E mail: iksadyayinevi@gmail.com  
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.  
Iksad Publications – 2020©

**ISBN: 978-625-7279-93-2**  
Cover Design: İbrahim KAYA  
December / 2020  
Ankara / Turkey  
Size = 16 x 24 cm

## ÖNSÖZ

Doku mühendisliğinde gözenekli kemik iskelesi üretimi sürecinde kullanılan klasik yöntemler ile gözenek boyutu ve şeklinin tam olarak kontrol edilememesi ve karmaşık geometrideki iskele yapılarının üretiminin zor olması bu alandaki 3B yazıcı teknolojileri kullanımının artmasına sebep olmuştur. Bu çalışmada, omurga sistemi üzerinde Lumbar 4 (L4) kemiğinin tasarlanan iskele yapıları ile yeniden üretimi 3B yazıcı teknolojileri ile gerçekleştirilmiştir. Öncelikle kemik iskelesini oluşturan en küçük yapı olan hücresel birimler, Doku Mühendisliği için Bilgisayar Destekli Tasarım (Computer-Aided System for Tissue Scaffolds – CASTS) sistemi ile tasarlanmıştır. Bilgisayar Destekli Tasarım ortamında tasarlanan hücresel birimlerden ikisi (scutoid ve düzgün yirmiyüzlü) biyomimetik tabanlı, diğeri ise kübik formdadır. Hücresel birimlerin bir araya getirilmesi ile oluşturulan kübik yapıdaki kemik iskeleleri, Hesaplanmış Tomografi (Computed Tomography – CT) verilerinden oluşturulan L4 kemik modelinden “boolean” operasyonları ile çıkarılmıştır. Böylece farklı geometrideki iskele yapıları ile giydirilmiş üç farklı L4 kemiği iskelesi elde edilmiştir. Bu kemik iskelelerinin üretimi 3B yazıcı teknolojilerinden malzeme ekstrüzyonu yöntemi ile ABSPlus™ – P430 kullanılarak ve malzeme püskürtme yöntemi ile akrilik monomer, akrilik oligomer ve Ti2O (titanyum dioksit) gibi malzemeleri içeren VerowhitePlus™ RGD 835 malzemesi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Üretim sırasında kullanılan malzemelerinin özelliklerine uygun olarak kemik iskelelerine yapısal analiz işlemleri uygulanmıştır. İşlemlerin tamam-

lanmasının ardından iskele yapılarının gözeneklilik oranları, farklı 3B yazıcı teknolojileri ile baskı sonuçları ve yapısal analiz sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışma, kemik iskelesi tasarımında hücresel birim olarak kullanılan biyomimetik geometriler ve bu birimlerin kemik rejenerasyonundaki uygulama bölgesi (L4) ile kullanılan üretim teknolojileri itibari ile orijinal yaklaşımlar içermektedir.

Bu çalışma, Doç. Dr. İsmail Şahin ve Dr. Harun Gökçe danışmanlığında, Neslihan Top tarafından hazırlanan “Doku Mühendisliği için Eklemeli İmalat Kullanılarak Yeni Bir Kemik İskelesi Tasarımı ve Üretimi” isimli yüksek lisans tezinden üretilmiştir. Tezin yapay kemik iskele tasarım yöntemleri ile ilgili araştırma sonuçlarını ele alan “Doku Mühendisliğinde Yapay Kemik İskelesi Tasarımı” başlıklı bir makale Selçuk Teknik Dergisi’nde (C:18, S:3, Yıl:2019) yayınlanmıştır. Çalışmanın editörlüğünü yapan hocamız Doç. Dr. İsmail ŞAHİN’e teşekkür ediyoruz.

Arş. Gör. Neslihan Top  
Dr. Harun GÖKÇE  
Aralık 2020, Ankara

# İÇİNDEKİLER

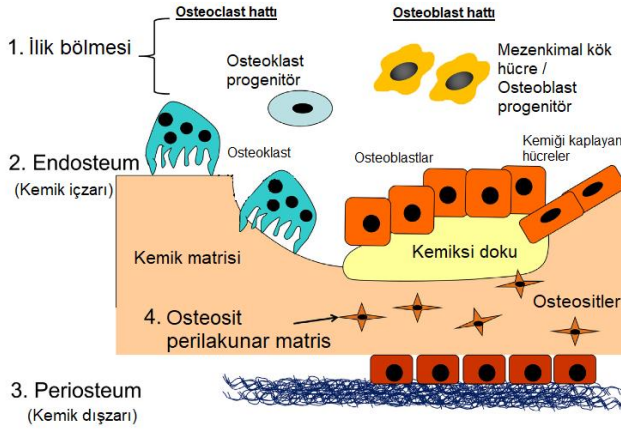
Sayfa

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>7</b>
<b>2. YAPAY KEMİK İSKELESİ TASARIMI</b> .....	<b>10</b>
2.1. Bilgisayar Destekli Tasarım.....	16
2.1.1. Hücresel Birim Tasarımı.....	16
2.1.2. Görüntü Tabanlı Tasarım.....	18
2.1.3. Kapalı Yüzey Modelleme.....	19
2.2. Yapısal İskelenin Oluşturulması.....	20
<b>3. DOKU MÜHENDİSLİĞİNDE KULLANILAN 3B BASKI</b> <b>TEKNOLOJİLERİ</b> .....	<b>21</b>
3.1. 3B Baskı Yöntemleri.....	23
3.1.1. Malzeme Ekstrüzyon Sistemi.....	24
3.1.2. Fotopolimerizasyon Sistemi.....	26
3.1.3. Toz Yataklı Füzyon Sistemi.....	30
3.1.4. Malzeme Püskürtme Sistemi.....	32
3.1.5. Doğrudan Yazdırma Sistemi.....	34
3.2. 3B Baskı Yöntemlerindeki Doku Mühendisliği Uygulamaları.....	36
3.2.1. 3B Biyobaskı.....	36
3.2.2. Polimerlerin 3B Baskısı.....	37
3.2.3. Seramiklerin 3B Baskısı.....	38
3.2.4. Hibrit iskelelerin 3B Baskısı.....	39
3.2.5. Metallerin 3B Baskısı.....	40
<b>4. DOKU MÜHENDİSLİĞİNDE 3B BASKI UYGULAMALARI</b> .....	<b>42</b>
4.1. Malzeme Ekstrüzyon Sistemi İle Yapılan Çalışmalar.....	45
4.2. Fotopolimerizasyon Sistemi İle Yapılan Çalışmalar.....	51
4.3. Toz Yataklı Füzyon Sistemi İle Yapılan Çalışmalar.....	52

4.4. Malzeme Püskürtme Sistemi İle Yapılan Çalışmalar .....	55
4.5. Doğrudan Yazdırma Sistemi İle Yapılan Çalışmalar .....	57
<b>5. BİLGİSAYAR DESTEKLİ YAPAY OMUR İSKELESİ TASARIMI .....</b>	<b>59</b>
5.1. Omurga Sistemi.....	59
5.2. Hücresel Birimlerin Tasarımı.....	61
5.2.1. Scutoid Model .....	62
5.2.2. Düzgün Yirmiyüzlü Model .....	65
5.2.3. Kübik Model.....	68
5.3. Yapısal İskelelerin Oluşturulması .....	69
<b>6. KEMİK İSKELESİ YAPISAL ANALİZ SÜRECİ.....</b>	<b>72</b>
<b>7. MALZEME VE YÖNTEM.....</b>	<b>78</b>
7.1. Kullanılan Cihazlar.....	78
7.1.1. Stratasys Objet30 cihazı.....	78
7.1.2. Stratasys uPrint® SE Cihazı.....	79
7.2. 3B Yazıcı Malzemeleri.....	80
7.2.1. Polilaktik Asit.....	80
7.2.2. Akrilonitril Bütadien Stiren.....	81
7.2.3. Fotopolimer Reçine.....	81
<b>8. OMUR İSKELESİNİN ÜRETİM SÜRECİ.....</b>	<b>82</b>
8.1. Kemik İskelesi Üretim Süreci.....	82
8.1.1. uPrint® SE cihazı ile üretim.....	83
8.1.2. Objet30 cihazı ile üretim.....	84
<b>9. SONUÇ VE DEĞERLENDİRMELER .....</b>	<b>86</b>
9.1. Yapısal iskelelerin gözeneklilik açısından değerlendirilmesi.....	88
9.2. Yapısal iskelelerin 3B baskı sonuçlarının değerlendirilmesi.....	89
9.3. Yapısal iskelelerin analiz sonuçlarının değerlendirilmesi .....	93
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>106</b>

## 1. GİRİŞ

Kemik dokusu, gözeneklilik oranları birbirinden farklı olan, kortikal ve süngerimsi kemiklerden oluşmaktadır (Süngerimsi kemik: %50-90, kortikal kemik: %10'dan az). Bu kemiklerin kontrol edilmesi osteoklast, osteoblast ve osteosit arasındaki etkileşimlerle sağlanır (Bandyopadhyay ve Bose, 2013: 1,2; Mourino ve Boccaccini, 2010). Osteoblast yeni kemik oluşumunda rol oynarken, osteoklast kemik dokusunun ölü hücre barındıran kısımlarını ortadan kaldırır. Hücre dışı matris (Extracellular matrix - ECM) adı verilen hücreler arası alandaki protein üretiminde ise osteositler kemik yüzeyi oluşturarak görev almaktadır (Alford, Kozloff ve Hankenson, 2015) (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Kemik Matrisinin Bölümleri (Alford, Kozloff ve Hankenson, 2015)

Kemik kendi kendini iyileştirme özelliğine sahiptir ancak büyük boyuttaki kemik sorunları için dışarıdan bir müdahale gereklidir (Seitz, Rieder, Irsen, Leukers ve Tille, 2005; Jones ve diğerleri, 2007).

Cerrahi olarak kemik dokunun naklinin sözkonusu olduğu müdahaleler iki farklı şekilde gerçekleştirilir (Müller ve diğeri, 2009);

- Allograft: Ölü kişinin kemik veya dokusunun nakli
- Autograft: Hastanın kendi vücudunda bir noktadan diğeri kemik veya dokunun nakli.

Doku mühendisliği, farklı biyolojik doku türlerinde hasar gören dokuyu onarmak, iyileştirmek, işlevini devam ettirmek veya yenilemek için mühendislik yöntemleri ile biyokimyasal ve fizikokimyasal faktörleri birlikte kullanan birçok disiplinli bir mühendislik alanıdır. Doku mühendisliğinin ilk uygulaması 16. YY’da gerçekleştirilmiştir. İlk doku mühendisliği uygulaması Bologna Üniversitesi’nde burun rekonstrüksiyonu için gerçekleştirmiştir (O’Brien, 2011). “Doku Mühendisliği” tabiri Tagliacozzi’nin kol kas ve derisinden yaptığı yapay burundan yaklaşık 400 yıl sonra 1987 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Bilim Vakfı’nda yapılan bir toplantıda kullanılmıştır (Gümüşderelioğlu, 2010).

Doku mühendisliğinin amacı, kaybolan doku fonksiyonlarının yeniden onarımı ve değiştirilmesidir (Langer ve Vacanti, 1993). Bu amaçla, doku oluşumunda şablon görevi gören gözenekli yapıya sahip üç boyutlu (3B) iskeleler kullanılır. 3B iskeleler, hücreler arası bağın oluşmasını sağlar ve hücreler arası alanın (ECM) özelliklerini taklit eder. Protein üretiminde ve kemik oluşum sürecinde gerekli uyarıyı sağlar (Seitz, Rieder, Irsen, Leukers ve Tille, 2005; Rezwan, Chen, Blaker ve Boccaccini, 2006; Salgado, Continho ve Reis, 2004).

3B yazıcı teknolojilerinin sağladığı avantajlar ve bu alandaki son gelişmeler, doku mühendisliğinde bilgisayar destekli bir üretimin ön plana çıkmasına sebep olmuştur. Özel kusurlu kemik iskelelerin üretilebilmesi ve gözenek boyutu, şekli ve birbirine bağlılıklarının tam olarak kontrol edilebilmesi için kemik doku mühendisliğinde eklemeli imalat yöntemlerinden yararlanılmaya başlanılmıştır. Eklemeli imalat yöntemlerinde herhangi bir kalıba gerek duyulmadan, üretilecek yapının bilgisayar destekli tasarım (Computer Aided Design - CAD) dosyasından doğrudan üretime aktarılması, bu yaklaşımın kemik doku mühendisliğinde kullanılmasına sebep olmuştur (Bose, Suguira ve Bandyopadhyay, 1999; Gibson, Rosen ve Stucker, 2009). CATIA, NX, SolidWorks, Pro/Engineer gibi farklı ticari 3B modelleme programları bu amaçla kullanılan bilgisayar destekli yazılımlar arasındadır (Lee, Wang, Dadsetan, Yaszemski ve Lu, 2010; Duan, Cheung ve Wang, 2011). Doku mühendisliğinde yaygın olarak kullanılan eklemeli imalat sistemleri; ergiyik biriktirerek modelleme (Fused Deposition Modelling - FDM), stereolitografi (Stereolithography - SLA) ve seçici lazer sinterleme (Selective Laser Sintering - SLS) teknolojileridir (Melchels ve diğerleri, 2012; Bartolo, Almeida ve Laoui, 2009; Peltola, Melchels ve Kellomäki, 2008; Giannitelli, Accoto, Trombetta ve Rainer, 2014).

Bu çalışmada, doku mühendisliği uygulamalarında kullanılan klasik kemik iskelesi üretim teknikleri ile gözenek boyutu ve sayısının kontrol edilmesindeki zorluklar ve gözenekli yapıların oluşturulmasında yaşanan problemler nedeniyle alanda alternatif bir yöntem haline gelen hızlı prototipleme tabanlı yapay kemik iskelesi tasarımı ve üretimi

gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamında öncelikle, kemik iskele yapısını meydana getiren, birbirinden farklı geometriye sahip üç adet hücresel birim tasarlanmıştır. Tasarlanan bu birimlerden iki tanesi biyomimetik tabanlı, bir diğeri ise küp formundadır. Bu üç formdan ilk ikisi kemik iskele tasarımı ve üretimi çalışmalarında ilk defa kullanılmıştır. Küp formundaki hücresel birim ise çalışma kapsamında geliştirilen orijinal bir tasarımıdır. Farklı gözeneklilik oranına sahip olan hücresel birimlerin periyodik olarak arttırılması ile iskele yapıları oluşturulmuştur. Oluşturulan yapay kemik iskeleri, sonlu elemanlar analizi ile yapısal dayanım açısından incelenmiştir. Çalışmada oluşturulan kemik iskeleleri, insan omurga sisteminde en yaygın rahatsızlıklara sebep olan L4 kemiğinin yeniden üretimi için kullanılmıştır. Kemik iskeleleri 3B baskı teknolojisi ile imal edilmiştir. İmalat sürecinde iki farklı üretim teknolojisinden faydalanılmıştır. Bunlar, malzeme ekstrüsyonu ve malzeme püskürtme yöntemleridir. Üretim süreçlerinde 3B kemik iskele üretiminde yaygın olarak kullanılan ABSPlus™-P430 ve fotopolimer reçine (VerowhitePlus™ RGD 835) kullanılmıştır. Çalışma kapsamında tasarımı ve imalatı gerçekleştirilen kemik iskeleleri malzeme, gözeneklilik ve yapısal dayanım açısından karşılaştırılmıştır.

## **2. YAPAY KEMİK İSKELESİ TASARIMI**

Teknolojik gelişmelerin ışığında yürütülen bilimsel çalışmalar artık kusurlu kemiklerin onarımı yerine, yeniden üretimine ve sentezlenmesine yoğunlaşmıştır. Kemik sentezi ve yeniden üretiminde, ECM, hücre dokuları ve büyüme faktörleri çok iyi bir şekilde

incelenmelidir (Salgado, Continho ve Reis, 2004). ECM'nin mekanik destek, biyokimyasal ve mekanik etkileşimler yoluyla hücresel aktivite ve protein üretimi gibi özellikleri taklit edilebilmektedir. Doku mühendisliği uygulamalarında gözenekli kemik iskelesi üretimi için kullanılan klasik yaklaşımlardan bazıları şunlardır;

- Gaz köpürtme (Kucharska, Butruk, Walenko, Brynk ve Ciach, 2012; Mooney, Baldwin, Suh, Vacanti, Langer, 1996)
- Çözücü dökümü (Stoppato ve diğerleri, 2013; Cao ve Kuboyama, 2010)
- Partikül / tuz süzme (Stoppato ve diğerleri, 2013; Cao ve Kuboyama, 2010; Mikos, Sarakinos, Leite, Vacanti ve Langer, 1993)
- Dondurarak kurutma (Sultana ve Wang, 2008)
- Faz ayrımı (Hutmacher, 2000; Guan, Fujimoto, Sacks ve Wagner, 2005; Witte, Dijkstra, Berg ve Feijen, 1996)
- Köpük jel (Yoshikawa, Tamai, Murase ve Myoui, 2009)
- Fiber bağ (Yang, Leong, Du ve Chua, 2001)
- Membran laminasyon (Yang, Leong, Du ve Chua, 2001)
- Kalıplama (Yang, Leong, Du ve Chua, 2001)
- Elektrospinleme (Sill ve Recum, 2008; Martins ve diğerleri, 2010)
- Biomineralizasyon (Knackstedt, Arns, Senden ve Gross, 2006; Tampieri ve diğerleri, 2009)

Klasik üretim tekniklerinden gaz köpürtme tekniğinde polilaktik-koglikolik asit (Polylactic-co-glycolic acid – PLGA) gibi biyobozunur bir polimer, yüksek basınçlarda karbondioksit (Carbon dioxide - CO<sub>2</sub>) ile doyurulmaktadır. Gazın polimer içindeki çözünürlüğü, CO<sub>2</sub> basıncını tekrar atmosferik seviyeye getirerek hızla azalır. Bu durum, polimerde 100-500 mikron arasında değişen büyüklüklerde gaz kabarcıklarının veya hücrelerin büyümesi ile sonuçlanmaktadır (Mooney, Baldwin, Suh, Vacanti ve Langer, 1996; Sachlos ve Czernuszka, 2003). Çözücü dökümü tekniğinde, PLGA kloroform içinde çözülerek metanol ilavesiyle çökeltilmektedir. Dondurularak kurutulmuş kemik PLGA ile birleştirilebilir ve kompozit malzeme daha sonra bir kalıba bastırılarak iskeleyi oluşturmak için 24 saat 45-48 ° C'ye ısıtılmaktadır (Reuber, Yu ve Kolff, 1987; Schmitz ve Hollinger, 1988; Sachlos ve Czernuszka, 2003). Dondurarak kurutma tekniğinde, PLGA gibi sentetik polimerler, buzlu asetik asit veya benzen içinde çözülür. Elde edilen çözelti daha sonra dondurularak gözenekli matrisler elde etmek için dondurularak kurutulmaktadır (Hsu ve diğerleri, 1997, Sachlos ve Czernuszka, 2003). Faz ayrımı tekniğinde, biyobozunur bir sentetik polimer erimiş fenol veya naftalen içinde eritilerek çözeltilir alkalik fosfat gibi biyolojik olarak aktif moleküller eklenebilir. Daha sonra sıvı-sıvı faz ayrımı üretmek için sıcaklık düşürülür ve iki fazlı bir katı oluşturmak üzere söndürülür. Çözücü, yapıda bulunan biyoaktif moleküllere sahip gözenekli bir iskeleyi vermek üzere süblimasyon yoluyla uzaklaştırılmaktadır (Lo, Ponticello ve Leong, 1995, Sachlos ve Czernuszka, 2003). Fiber bağ oluşturma sisteminde, tekstil teknolojisi ile üretilen lifler, PGA ve PLLA'dan dokunmamış

iskeleler yapmak için kullanılmıştır. Bu dokumasız yapı iskelelerinin yapısal stabilitesinin olmaması, genellikle yapı iskelesine ekilen hücrelerin kasılma kuvvetleri nedeniyle önemli deformasyona neden olmuştur. Bu, iskelelerin mekanik özelliklerini arttırmak için bir elyaf bağlama tekniğinin geliştirilmesine yol açmıştır (Mikos ve diğerleri, 1993; Cima ve diğerleri, 1991; Sachlos ve Czernuszka, 2003). Kalıplama tekniğinde ise bir kalıbın PLGA tozu ve özel çapta jelatin mikrosferleri ile doldurulmasını ve daha sonra kalıbın karışıma basınç uygularken PLGA'nın cam geçiş sıcaklığının üzerinde ısıtılmasını içermektedir (Thomson, Yaszemski, Powers ve Mikos, 1996; Sachlos ve Czernuszka, 2003).

Klasik üretim teknikleri ile gözenek geometrisi, boyutu ve bu gözeneklerin birbirine bağlılıkları ve dağılımını kontrol etmek oldukça zordur. Bu durum da tutarsız ve daha az örülü iskele oluşumuna yol açmaktadır. Çözücü dökümü tekniğinde tuz parçacıklarının temas durumuna göre gözeneklerin birbirine bağlanmama ihtimali olabilmektedir. Gaz köpürtme tekniğinde gözeneklerin %10-%30'unun birbirine bağlı olduğu tespit edilmiştir. Fiber bağ oluşturma yönteminde elyaf ağ örgülerinin mekanik dayanımı zayıftır (Cao ve Kuboyama, 2010; Yoshikawa, Tamai, Murase ve Myoui, 2009; (Sachlos ve Czernuszka, 2003).

Kemik iskelesinin kendi kendine iyileşme özelliği vardır ancak büyük doku kayıpları sözkonusu ise vücudun başka bölümünden doku nakli yöntemi veya kemik grefti yöntemi yaygın olarak uygulanmaktadır (Hutmacher, 2000). Bu tür cerrahi işlemler için yılda yaklaşık 2,2

milyon kemik grefti uygulaması gerçekleştirilmektedir (Fu, Saiz, Rahaman ve Tomsia, 2011). Bu yöntemlerle kemik doku nakli süreçlerinde sık karşılaşılan patojen transferi, donör bulma ve bağışıklık reddi gibi sorunlarına çözüm bulunmaktadır (Hutmacher, 2000). Geleneksel tedavi yöntemlerinde ortaya çıkan bu tür zorluklar alternatif tedavi yöntemlerini gündeme getirmiştir. 3B baskı teknolojisi, yapay kemik üretiminde kullanılan en popüler yöntemdir.

Yüksek kaliteli iskeleleri inşa etmek için dikkat edilmesi bazı hususlar vardır (Guo, Liu ve Yu, 2019). Öncelikle, ara bağlantılar, yüksek gözeneklilik ve uygun gözenek boyutu için dahili gözenekli yapılar gereklidir. Bunun yanında, iskelelerin malzemeleri biyolojik olarak uyumlu ve kontrol edilebilir bir biyobozunurluğa sahip olmalıdır. Vücudun diğer bölgelerinden gelen ağırlığı desteklemek ve yapıyı korumak için belirli bir seviyede mekanik mukavemet gereklidir. Son olarak, besinlerin ve metabolik atıkların daha kolay taşınabilmesi adına geniş bir yüzey alanı olmalıdır.

İdeal bir kemik yapısının oluşumunda 3B iskelelerin yüksek gözeneklilik oranına sahip olması ve birbirine iyi bağlanması önemlidir (Jones ve diğerleri, 2007; Müller ve diğerleri, 2009; Habibovic ve diğerleri, 2008). Hücre büyümesi, atık madde uzaklaştırılması, besin iletimi ve damarlanma süreçlerinde birbirine bağlı gözeneklilik önemli bir faktördür. Gözenek büyüklüğü ve boyutu iskele performansını etkilemektedir (Jones ve diğerleri, 2007). Yeterli gözenek büyüklüğü hücre göçü ve inflamasyonu için gereklidir (Loh ve Choong, 2013).

İdeal bir iskele tasarımı ve üretimi için önemli faktörler aşağıdaki şekilde belirtilebilir (O'Brien, 2011; Hutmacher, 2000);

- Biyouyumluluk: Doku mühendisliği için bir iskelenin ilk kriteri, biyouyumlu olmasıdır. Biyouyumlu bir iskelede hücreler yapışmalı, çoğalabilmeli ve iskeleden yüzeye geçebilmelidir.
- Biyobozunurluk: Doku mühendisliğinin amacı, vücudun kendi hücrelerinin zamanla implante edilmiş iskelenin veya doku mühendisliği yapısının yerini almasına izin vermektir. Hücrelerin biyobozunarak kendi hücre dışı matrislerini oluşturmaları gereklidir.
- Mekanik özellikler: İdeal bir iskele, implante edileceği anatomik bölge ile tutarlı mekanik özelliklere sahip olmalı ve implantasyon sırasında cerrahi işleme izin verecek kadar dayanıklı olmalıdır.
- İskele tasarımı: İskele tasarımı, gözenek yapısı itibariyle ECM'ye difüzyonunu sağlayabilmeli ve implantasyon sonrası damarlanmayı sağlayacak yapıda olmalıdır.
- Üretim teknolojisi: Bir iskelenin klinik veya ticari olarak uygulanabilirliği için uygun maliyete sahip olması gereklidir. Bunun yanında en uygun üretim teknolojisinin ve iyi üretim standartlarının oluşturulması önemlidir. Ayrıca ürün teslimi, depolama ve klinisyene teslim hususlarının belirlenmesi bir diğer önemli faktördür.

3B iskelelerin tasarımı, hücresel faktörlerin gerçekleştirilmesi, gerekli mekanik dayanımın sağlanması ve damarlanma sürecinde kritik rol oynamaktadır. Bilgisayar destekli yapay kemik iskelesi tasarımında farklı yöntemler uygulanarak iskele yapıları elde edilebilmektedir. Bu yöntemlerden en sık kullanılanları; hücresel birim tasarımı, görüntü tabanlı tasarım ve kapalı yüzey modellemesidir.

## **2.1. Bilgisayar Destekli Tasarım**

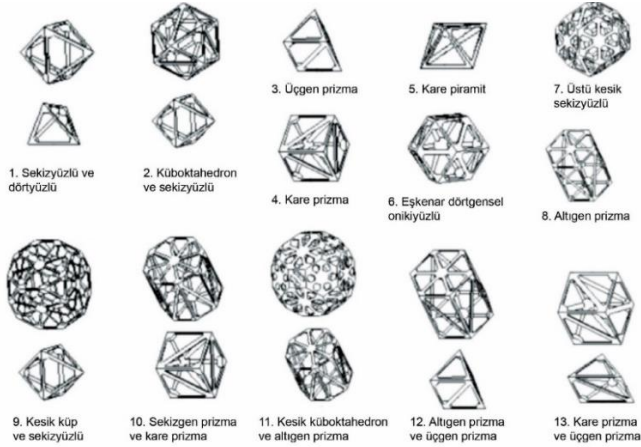
İskele yapılarının bilgisayar destekli tasarımında aşağıdan yukarı ve yukarıdan aşağıya olmak üzere farklı yöntemler vardır. Hücresel birim tasarımı, kapalı yüzey modelleme (Implicit Surface Modelling - ISM) ve görüntü tabanlı tasarım (Image-Based Design - IBD) bu kapsamda en sık kullanılan yöntemlerdendir (Giannitelli, Accoto, Trombetta ve Rainer, 2014).

### **2.1.1. Hücresel Birim Tasarımı**

Hücresel birim tasarımı yönteminde, aşağıdan yukarı üretim tekniği ile öncelikle iskeleyi oluşturacak en küçük birim tasarlanarak, bu birimlerin X, Y ve Z yönlerinde periyodik olarak arttırılmasıyla iskele yapıları elde edilmektedir (Liebschner, 2012). Bu yöntemde, tasarım aşamasını kısaltmak amacıyla kullanılan Doku Mühendisliği İçin Bilgisayar Destekli Tasarım (Computer-Aided System for Tissue Scaffolds - CASTS) sisteminde, CAD yazılımlarının kütüphanelerinde bulunan düzgün çokyüzlüler kullanılarak farklı formlarda hücresel birimlerin elde edilmesi mümkündür (Giannitelli, Accoto, Trombetta ve Rainer, 2014; Hutmacher, Sittinger ve Risbud, 2004). CAD

yazılımlarının içerisinde var olan silindir, küre ve küp vb. katı modellere kesme, çıkarma gibi işlemleri uygulanarak elde edilen yeni hücresel birimler bu kütüphanelere eklenebilmektedir (Sun, Starly, Darling ve Gomez, 2004; Cheah, Chua, Leong ve Chua, 2003a; Cheah, Chua, Leong ve Chua, 2003b; Murr ve diğerleri, 2010). Bu kütüphanede fonksiyonel dereceli iskeleleri oluşturmak için de kullanılan çokyüzlü katılardan bazıları Şekil 2.1’de verilmiştir (Liebschner ve diğerleri, 2005; Chantarapanich ve diğerleri, 2012).

CASTS sisteminde kullanılan kütüphane sistemiyle iskele tasarımı otomatikleştirilerek tasarım süreci kısaltılmıştır (Naing, Chua, Leong ve Wang, 2005; Cheah, Chua, Leong, Cheong ve Naing, 2004). Bu yöntemde kullanılan biyomimetik geometriler ile ideal iskele yapısına en yakın tasarımlar oluşturulabilir (Nam, Starly, Darling ve Sun, 2004; Bucklen, Wettergreen, Yuksel ve Liebschner, 2008; Sun, Starly, Nam ve Darling, 2005).



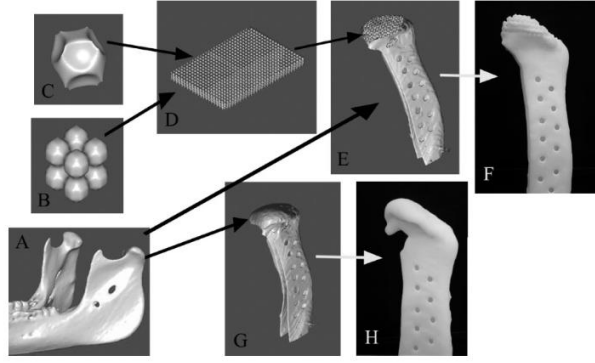
**Şekil 2.1.** CASTS Sistemindeki Çeşitli Çokyüzlüler (Sudarmadji, Tan, Leong, Chua ve Loh, 2011)

### 2.1.2. Görüntü Tabanlı Tasarım

IBD yönteminde, hasarlı kemiğin manyetik rezonans görüntüsü (Magnetic Resonance Image - MRI) veya hesaplanmış tomografi (Computed Tomography - CT) verileri kullanılarak o bölgeye özel iskele tasarımları gerçekleştirilmektedir. Hasarlı bölgenin görüntüsü ile CAD ortamında hazırlanan 3B iskele tasarımının görüntüsü “boolean” operasyonları ile birleştirilerek nihai iskele modeli elde edilmektedir (Hollister, Levy, Chu, Halloran ve Feinberg, 2000; Smith ve diğerleri, 2007; Hollister, Maddox ve Taboas, 2002). IBD yaklaşımının aşamaları şu şekildedir (Hollister, Levy, Chu, Halloran ve Feinberg, 2000);

- Kullanıcı yeniden yapılanma için kusur bölgesini seçer.
- Harici görüntüyü belirtmek için hatalı görüntü oluşturulur.
- İç gözenek mimarisi / geometri görüntüsü oluşturulur.
- Hasarlı kemik görüntüsü ve CAD ortamında hazırlanan 3B iskele tasarımı görüntüsü “boolean” operasyonu ile birleştirilir.
- STL verisi oluşturmak için iskele görüntü yüzeyi çıkarılır.
- Katı serbest form (Solid free-form fabrication - SFF) makinesine Stl verileri gönderilir.
- SFF makine biyomalzemedan iskele üretir.

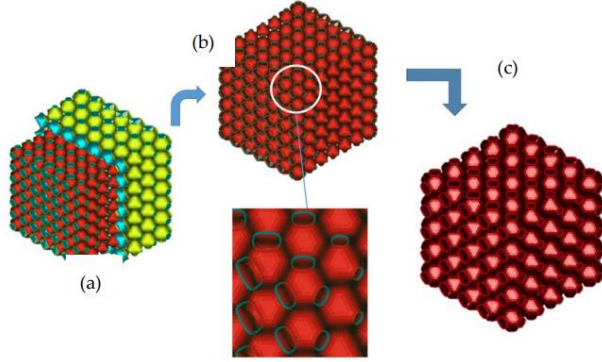
3B cerrahi bir modelin oluşturulabilmesi bu yöntemin önemli avantajıdır (McGurk, Amis, Potamianos ve Goodger, 1997; Berry ve diğerleri, 1997). Şekil 2.2’de CT taramasından yapı iskelesinin üretimine kadar olan IBD işlem basamakları görülmektedir.



**Şekil 2.2.** Mandibular Kondil IBD İşlemi: (a) Kondil CT Taraması. (b - d) Tasarlanan Gözenekli Yapı. (e - g) Elde Edilen Son Görüntü. (h) Üretilen Kondil İskele Tasarımı (Smith ve diğerleri, 2007).

### 2.1.3. Kapalı Yüzey Modelleme

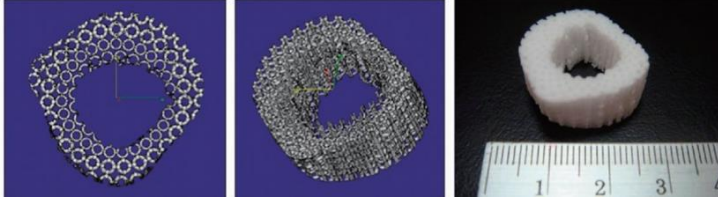
ISM yönteminde, denklem kullanılarak karmaşık yüzeylerden iskele yapıları oluşturulmaktadır (Pasko, Fryazinov, Vilbrandt, Fayolle ve Adzhiev, 2011). ISM’de Üçlü Periyodik Minimal Yüzeyler (Triply Periodic Minimal Surfaces - TPMS) kullanılarak eğimsiz ve X, Y ve Z yönlerinde periyodik olarak ilerleyen yüzeyler elde edilmektedir. Kabuklu iskelete sahip böcekler bu yöntemde biyomimetik tabanlı formlar olarak kullanılabilir (Kapfer, Hyde, Mecke, Arns, ve Schröder-Turk, 2011). ISM sisteminin aşamaları Şekil 2.3’te verilmiştir.



**Şekil 2.3.** Değişken Yapıya Sahip Bir İskelenin Modellenme Aşamaları (Ambu ve Morabito, 2018)

## 2.2. Yapısal İskelenin Oluşturulması

Yapısal iskelelerin oluşturulması sürecinde kullanılan yöntemlerden birisi radyal düzende dizilimdir. Tasarlanan 3B iskele yapısının mekanik dayanımı ile gradyan yapıdaki doğal kemiğin dayanımının örtüşmesi gerekmektedir (Leong, Chua, Sudarmadji ve Yeong, 2008). Kısa kemiklerde lineer gradyanlar bulunurken, uzun kemikteki gradyanlar radyal tiptedir. Dairesel formda tasarlanan hücresel birimlerin radyal bir şekilde dizilimi ile elde edilen iskele yapısı Şekil 2.4'te gösterilmiştir (Chua, Leong, Sudarmadji, Liu ve Chou, 2011). Elde edilen bu radyal yapının gözenekliliği merkezden dışa doğru azalmaktadır ve femur ve mandibular kemiklerinin üretiminde kullanılmıştır.



**Şekil 2.4.** Mandibular Süngerimsi Kemik İskelesi ve Febur Kemığı İskelesi (Chua, Leong, Sudarmadji, Liu ve Chou, 2011)

İskele yapılarının tasarımında kullanılan bir diğer yöntemde, kemik modeli altıyüze sahip düzensiz alt birimlere ayrılarak elde edilen yüzeylerin yeniden birleşimiyle gözenekli yapılar elde edilmektedir (Cai, Xi ve Chua, 2012).

Bir diğer iskele yapısı tasarımı yönteminde ise Gauss Radyal Temel Fonksiyonları (Gaussian Radial Basis Functions - GRBF) ve Sigmoid Fonksiyonları (Sigmoid Functions - SF) kullanılarak gözenekli yapılar elde edilmektedir (Yang, Quan, Zhang ve Tian, 2014). GRBF ile gözenekli yapının voksel ve piksel durumuna bakılırken, SF ile transfinit enterpolasyonunda (sonlu ötesi iç değerlendirme) iyileşme gösterilmektedir.

### **3. DOKU MÜHENDİSLİĞİNDE KULLANILAN 3B BASKI TEKNOLOJİLERİ**

3B yazıcı teknolojileri ile baskı alma sürecinde, hücreler ve biyomalzemelerin kombinasyonu öncü olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemin tercih edilme sebebi, iskele üretimi ve hücre dağıtımında etkili bir kontrol yapılabilmesidir. 3B yazıcı teknolojileri ile alınan baskının çözünürlüğü 10-10000 mikron gibi geniş bir aralıktadır (Daly,

2016; Kesti, 2015). Bu yöntem, ince yapılı, mikrometre ölçeğinde dokular oluşturmak için biyomalzemelerin biriktirilmesine dayanmaktadır. Hassas biriktirme, hücre dağılımının kontrol edilebilmesi ve maliyet verimliliği gibi konulardaki avantajları sebebiyle 3B yazıcı teknolojilerinin doku mühendisliğindeki kullanımı artmıştır. Doğru baskının alınabilmesi ve mekanik özelliklerin geliştirilebilmesi için kullanılacak yeni malzemelere duyulan ihtiyaç, bu alanda yapılacak kapsamlı çalışmaları da beraberinde getirmektedir (Derakhshanfar ve diğerleri, 2018).

Doku mühendisliği, bir dokunun kaybolan işlevini sürdürmesini sağlamak ve geliştirmek için biyoloji ve mühendislik bilimini birleştirmektedir. Hücreler, biyomalzemeler ve biyoaktif faktörler vücudun fiziksel ve kimyasal aktivitesini taklit etmekte kullanılmaktadır (Verhulsel ve diğerleri, 2014; Cox, Thornby, Gibbons, Williams ve Mallick, K. K. 2015). Hücreleri taşımak ve yönlendirmek için biyomalzemelerden oluşan yapı iskeleleri oluşturulmaktadır (Park, Kim, Jeon, Koh ve Kim, 2009; Ahmed, Dare ve Hincke, 2008). İskelenin mekanik özelliklerin implantasyon bölgesi özellikleri ile uyumlu olması gerekmektedir. Örneğin, kas-iskelet sistemi implantasyonlarında çok yumuşak bir iskele yapısının şekli baskı sebebiyle bozulabilmektedir. Bu sebeple iskelenin fiziksel özellikleri oldukça önemlidir (Lee, Ahn, Bonassar ve Kim, 2013).

Doku mühendisliği çalışmaları kapsamında, iskele üretimi için farklı teknikler kullanılmaktadır ancak günümüzde gelişen teknoloji ile birlikte artan eklemeli imalat uygulamaları bu konuda popüler hale

gelmiştir. Karmaşık geometrideki gözenekli yapıların, herhangi bir kalıba gerek duyulmaksızın tek bir işlem basamağında ve doğrudan CAD dosyası üzerinden üretilebiliyor olması, bu alandaki çalışmaların artmasına sebep olmuştur.

### **3.1. 3B Baskı Yöntemleri**

3B baskı teknolojileri veya bir diğer ismi ile eklemeli imalat yöntemlerinin doku mühendisliği uygulamalarındaki avantajlarının keşfedilmesiyle, kemik iskelesi üretiminde bilgisayar destekli tasarıma doğru bir yönelme olmuştur. Doku mühendisliğinde yaygın olarak kullanılan 3B baskı teknolojileri; FDM, SLA ve SLS'tir (Melchels ve diğerleri, 2012; Bartolo, Almeida ve Laoui, 2009; Peltola, Melchels ve Kellomäki, 2008; Giannitelli, Accoto, Trombetta ve Rainer, 2014).

Kemik doku mühendisliğinde, kemik oluşumu ve yeniden üretimi sürecinde 3B baskı teknolojilerinin kullanımının avantajları; (Leukers ve diğerleri, 2005; Uhlend, Holam, Morissette, Cima ve Sachs, 2001; Amirkhani, Bagheri ve Yazdi, 2012; Khalyfa ve diğerleri, 2007; Detsch ve diğerleri, 2011);

- Hem seramik hem de metalik biyomalzemelerle doğrudan baskı yapılabilmektedir.
- Birbirine bağlı gözeneklilik sağlanabilmektedir.
- Destek malzeme sorunu yaşanmamaktadır.

Bu alandaki dezavantaj ise kaliteli parçaların işlenmesi için kapsamlı optimizasyonun gerekli olmasıdır.

3B baskı teknolojilerindeki doku mühendisliği çalışmaları aşağıda verilen başlıklarda özetlenebilir (An, Teoh, Suntornnond ve Chua, 2015);

- İskelenin tasarımı, modellemesi ve optimizasyon süreci,
- Farklı 3B baskı teknolojilerinin karşılaştırılması,
- Baskısı alınan iskeleler için uygulanacak işlem sonrası süreçler,
- Baskısı alınan iskelelerin in-vitro ve in-vivo uygulamaları,
- İskele basımında kullanılacak yeni malzemeler,
- 3B biyobaskı ve organ baskısı uygulamaları.

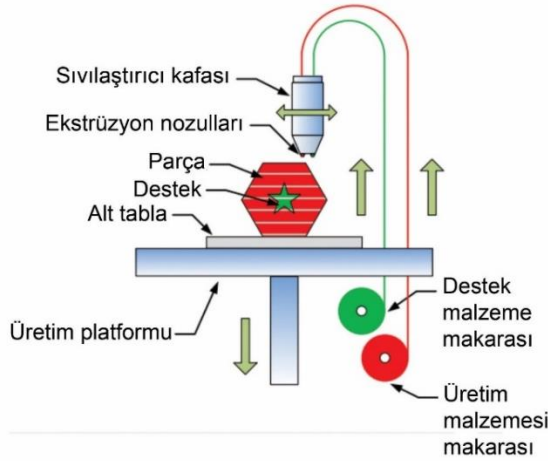
### **3.1.1. Malzeme Ekstrüzyon Sistemi**

1988 yılında S. Scott Crump tarafından geliştirilen ekstrüzyon tabanlı 3B baskı alma sistemi, Stratasys firması tarafından FDM ismi ile ticarileştirilmiştir. Bu yöntem bazen ergiyik filament üretimi (Fused Filament Fabrication - FFF) ismiyle de anılmaktadır (Pranzo, Larizza, Filippini ve Percoco, 2018).

Ekstrüzyon tabanlı sistem, 3B baskı yöntemleri arasında en çok kullanılan yöntemlerden biridir. Bu yöntemin kullanımının kolay olması, malzeme çeşitliliğinin fazla olması ve hassas baskı alabilme kapasitesi geniş bir kullanıma ulaşmasına sebep olmuştur (Guo ve diğerleri, 2017; Ahn ve diğerleri, 2017; Trachtenberg ve diğerleri, 2016; Diamantides ve diğerleri, 2017).

Bu sistemin çalışma prensibinde, CAD ortamında oluşturulan 3B model verisi STL dosya formatında kaydedilerek baskının alınacağı cihaz ile

uyumlu yazılımlara aktarılmaktadır. Oluşturulan 3B model, katmanlara ayrılarak baskının alınacağı cihaza gönderilmektedir. Cihazın çalıştırılmasıyla birlikte filament halindeki malzeme sıvılaştırıcı kafası tarafından aşağıya doğru bastırılarak ısıtılır ve daha sonra ekstrüde edilmektedir. Isıtılmamış durumdaki şerit malzeme ise ısıtılmış kısma bir piston görevi görerek çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Ekstrüzyon nozulundan çıkan malzeme, katman katman birikerek 3B modeli oluşturmaktadır (Durgun ve Ertan, 2014; Sun, Rizvi, Bellehumeur ve Gu, 2008; Turner ve Gold, 2015). Sistemin çalışma prensibi şematik olarak Şekil 3.1'de verilmiştir.



**Şekil 3.1.** Ekstrüzyon Tabanlı 3B Baskı Sistemi Şematik Gösterimi (Ning, Cong, Wei, Wang ve Zhang, 2015)

Bu yöntemin en önemli avantajı birçok termoplastik polimer malzemeden baskı alabilmesidir. Termoplastik malzemelerin, enjeksiyonlu kalıplama ve sıcak gofraj gibi seri üretim yöntemlerinde kullanılan malzemeler olması, ekstrüzyon tabanlı 3B baskı yönteminin bu

alanlarda kullanılmasına sebep olmuştur. Ekstrüzyon tabanlı baskı sisteminde en yaygın kullanılan termoplastikler; polilaktik asit (Polylactic acid – PLA), polikaprolakton (Polycaprolactone - PCL), akrilonitril bütadien stiren (Acrylonitrile butadiene styrene – ABS), polibütilen tereftalat (Polybutylene Terephthalate - PBT), poliglikolik asit (Polyglycolic Acid - PGA) ve polistiren (Polystyrene - PS) gibi biyouyumlu polimerlerdir (Pranzo, Larizza, Filippini ve Percoco, 2018).

PLA, PCL ve biyomalzemelerle birleştirilerek elde edilen PLGA gibi termoplastikler düşük erime sıcaklığına sahip olması sebebiyle ekstrüzyon tabanlı baskı sistemleri ile doku mühendisliği uygulamalarında kullanılabilir. Bu baskı sistemi ile oluşturulan kemik iskelelerinin uygun biyokimyasal ve mekanik özellikte olduğu bildirilmiştir (Chia ve Wu, 2015; Chen, Le, Kjemis, Bünger ve Lysdahl, 2015; Naghieh, Ravari, Badrossamay, Foroozmehr ve Kadkhodaei, 2016; Korpela ve diğerleri, 2013).

### **3.1.2. Fotopolimerizasyon Sistemi**

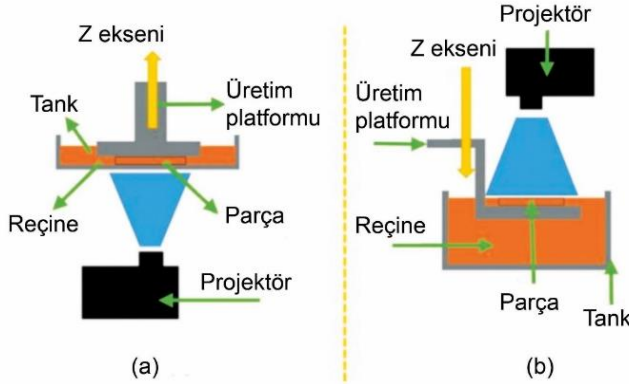
Fotopolimerizasyon sistemi, 3B yazıcı teknolojileri içinde ilk icat edilen sistemdir. İlk olarak 1980'li yıllarda Japon ve Fransız araştırmacılar tarafından keşfedilen bu sistem, 1986 yılında stereolitografi adı ile Amerikalı Chuck Hull tarafından icat edilmiştir (Hull, 1986; Marutani, 1985; André, Le Mehauté ve De Witte, 1984; Allison, 1997).

Fotopolimerizasyon sisteminde, fotopolimerler, reçineler ve sıvı malzemelerin kullanımı önceliklidir. Bu malzemeler ile katı bir model elde etmek amacıyla birçok fotopolimerin tepki gösterdiği ultraviyole (UV) ışın ve bazı görünür ışık sistemleri kullanılmaktadır. Işınlanma işlemiyle kimyasal reaksiyon gerçekleşir ve sıvı haldeki malzeme katılaşmaktadır (Gibson, Rosen ve Stucker, 2014). Bu sistemin mikro boyutta üretim gerçekleştirebilmesi, diğer 3B baskı yöntemlerine göre daha ölçeklenebilir olarak kabul edilmesine sebep olmaktadır (Vaezi, M., Seitz, H., & Yang, S. (2013)

En çok bilinen fotopolimerizasyon sistemleri; SLA, dijital mikromirror cihazı (Digital Micromirror Device - DMD), sürekli sıvı arayüzey üretimi (Continuous Liquid Interface Production - CLIP), katı zemin kürleme (Solid Ground Curing - SGC), iki foton polimerizasyonu (Two-Photon Polymerization - 2PP) ve dijital ışık işlemedir (Digital Light Processing - DLP) (Hull, 1986; Tumbleston ve diğerleri, 2015; Levi, 1991; Maruo, Nakamura O ve Kawata, 1997; URL 2). Bu sistemlerin çalışma prensipleri aynı olmakla birlikte, üretilecek katmanın sıvı tankında oluşturulma şekline ve ışın kaynağının bulunduğu konuma göre farklılaşmaktadır.

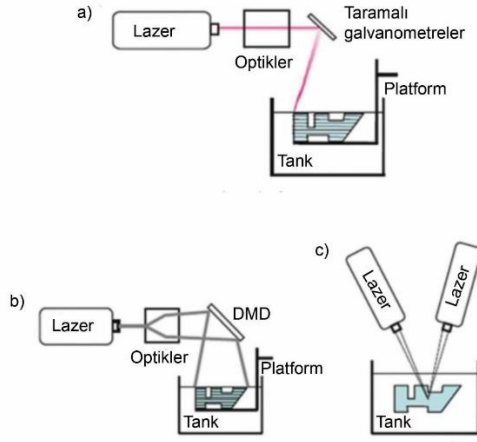
Bu sistemde, ışının kaynağının bulunduğu konuma göre farklılaşan, yukarıdan aşağıya ve aşağıdan yukarıya olmak üzere iki farklı yaklaşım vardır (Şekil 3.2). Klasik fotopolimerizasyon üretim tekniğinde yukarıdan aşağıya üretim yaklaşımı kullanılarak ışın kaynağı yukarıda bulunmaktadır. Üretilecek katman, sıvı tankının arayüzünde oluşturulur ve her bir katmanın oluşturulmasından sonra hareketli platform aşağı

inmektedir. Aşağıdan yukarıya üretim tekniğinde ise ışın kaynağı sıvı tankının alt kısmındadır. Her bir katmanın üretiminden sonra hareketli platform bir katman kalınlığı kadar yükselmektedir (Wang, Ruilova ve Lin, 2017; Yao, Wang ve Mi, 2017).



**Şekil 3.2.** Fotopolimerizasyon Sisteminde Işının Konumuna Göre Farklı Üretim Teknikleri: (a) Aşağıdan Yukarıya Üretim Yaklaşımı. (b) Yukarıdan Aşağıya Üretim Yaklaşımı (Wang, Ruilova ve Lin, 2017)

3B modeli oluşturulan parçanın katmanı, vektörel tarama, maskeleme yöntemi ve iki foton yöntemi olmak üzere üç farklı şekilde oluşturulabilmektedir (Şekil 3.3). Vektörel taramada, üretilecek katman noktasal olarak taranırken, maskeleme yönteminde, üretilecek katman bir maske ile bütün olarak katman bazında taranmaktadır. İki foton yönteminde ise diğer yöntemlerden farklı olarak iki adet ışın kaynağı bulunur ve parça bu iki ışın kaynağının kesiştiği noktada üretilmektedir. İlk iki yöntemde üretim sıvı tankının arayüzünde gerçekleşiyorken, iki foton yönteminde sıvı tankının içinde üretim gerçekleşmektedir (Gibson, Rosen ve Stucker, 2014).



**Şekil 3.3.** Fotopolimerizasyon Sisteminde Farklı Üretim Teknikleri:  
 (a) Vektörel Tarama. (b) Maskeleme Yöntemi. (c) İki Foton Yaklaşımı (Gibson, Rosen ve Stucker, 2014)

Fotopolimerizasyon sisteminde, polimerize edilmiş sıvı moleküller kullanılmaktadır. Üretilen parçanın sahip olması istenen özelliklere bağlı olarak monomer ve oligomerler de kullanılabilir. Yüksek reaktivite göstererek hızlı üretimi mümkün kılan akrilat bazlı reçineler de bu yöntemde kullanılmaktadır (Schmidleithner ve Kalaskar, 2018; Sipani ve Scranton, 2003; Ligon, Liska, Stampfl, Gurr ve Mülhaupt, 2017). Ayrıca, polimerik malzemelerin yanı sıra seramik, kompozit ve metalik malzemelerin de kullanımı mümkündür (Schmidleithner ve Kalaskar, 2018).

Fotopolimerizasyon sistemi doku mühendisliği uygulamalarında kullanılan en eski yöntemlerden biridir. Bu sistem yüksek çözünürlükte baskı alabilme kapasitesine sahiptir ve nano boyuttaki yapılar bile yüksek ölçü ve model doğruluğu ile üretilmektedir. Karmaşık

geometrideki iskele yapıları yüksek hassasiyette üretilebilmektedir. Bu sistemde kullanılan malzemelerin biyouyumlulukları ve biyolojik bozunma oranları zayıf olması bir dezavantaj olarak gösterilebilmektedir (Zhang, Yang, Johnson ve Jia, 2018; Melchels, Feijen ve Grijpma, 2010).

### 3.1.3. Toz Yataklı Füzyon Sistemi

Toz yataklı füzyon sisteminde, toz halindeki malzemenin parçacıkları lazer ya da elektron ışını ile birleştirilerek istenilen parçanın 3B modeli oluşturulabilmektedir (Bhavar ve diğerleri, 2017). Aynı zamanda termal olarak veya bir etken madde ve enerji ile toz parçacıklarının birleştirilmesi mümkündür. Kullanılan enerji kaynağına ve malzemeye göre toz yataklı füzyon sisteminde farklı baskı teknikleri kullanılmaktadır (URL 3). Bu teknikler; elektron ışını eritme (Electron Beam Melting - EBM), SLS, seçici lazer eritme (Selective Laser Melting – SLM), doğrudan metal lazer sinterleme (Direct Metal Laser Sintering – DMLS) Ve Çok jetli füzyon (Multi Jet Fusion – MJF) şeklindedir (Duda ve Raghavan, 2016; URL 4).

Toz yataklı füzyon sisteminin çalışma prensibinde, hareketli bir üretim platformu, toz haznesi platformu, malzemenin tekrar kaplanmasını sağlayan bir bıçak veya silindir kullanılmaktadır. Bu sistemde kullanılan toz halindeki malzemenin parçacık çapı ortalama olarak 50 mikrondan küçüktür. Bu sistem ile parça üretiminin ilk aşamasında toz parçacıklarını taşıyan hareketli platform yükselir ve bir kaplama bıçağı veya silindir ile toz halindeki malzeme üretim platformu üzerine



yapılan arařtırmaların çođalmasıyla maliyetinin dűřürűlmesi beklenmektedir (Ashraf, Gibson ve Rashed, 2018).

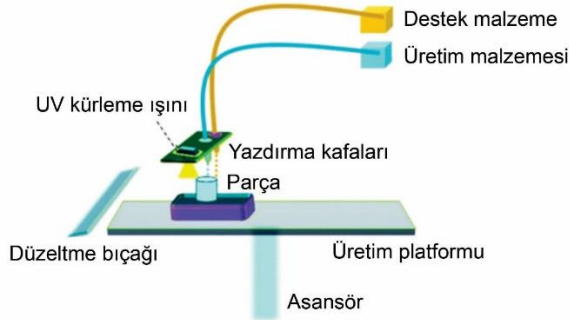
Toz yataklı fűzyon sisteminin doku műhendisliđi uygulamalarında ۆzellikle kalp ve kemik doku műhendisliđinde verimli olduğu tespit edilmiştir. Bu sistemde gerekli malzemenin pahalı ve ulaşımının zor olması bu alandaki çalışmaları sınırlandırabilmektedir. Ayrıca, biyouyumlu toz parçacıklarının baskı için gerekli olması da başka bir kısıtlayıcı ۆzellik olarak gűsterilmektedir (Sohrabi-Jahromi ve Bakhshandeh, 2014).

#### **3.1.4. Malzeme Pűskűrtme Sistemi**

Malzeme pűskűrtme sisteminde, ۆzellikle inkjet baskı teknolojisinde sıvı haldeki fotopolimer malzeme piezo yazdırma kafalarından damlacık halinde pűskűrtűlerek UV ışın ile katı hale getirilerek model oluřturulmaktadır. Bu sistemde, Stratasys firması tarafından patentlenen “PolyJet” ve 3D Systems firması tarafından patentlenen “MultiJet” gibi yazıcılarla çok malzemeli parçaların aynı anda ۆretimi műmkűndűr. Çoklu yazdırma kafasına sahip olmaları sebebiyle farklı fotopolimerik malzemelerin eř zamanlı baskısı yapılabilmektedir (Yap ve diđerleri, 2017). Bu sistemde, nano parçacık pűskűrtme (NanoParticle Jetting - NPJ) gibi farklı baskı teknikleri de vardır. NPJ baskı tekniđi, XJet firması tarafından patentlenmiř olup baskı malzemesi olarak sıvı haldeki nano parçacıkları kullanmaktadır (URL 6).

Malzeme püskürtme sisteminde, sürekli akış (Continuous Stream – CS) ve isteğe bağlı düşüş (Drop On Demand - DOD) yöntemleri vardır. Sıvı haldeki malzemenin yazdırma kafasından çıkış durumuna göre farklılık göstermektedirler. CS yönteminde sıvı sürekli olarak bir sütun halinde çıkıyorken, DOD yönteminde malzeme ayrı ayrı damlacıklar halinde çıkmaktadır (Gibson, Rosen ve Stucker, 2014).

Malzeme püskürtme sisteminde, fotopolimer malzemeler baskı kafalarından püskürtülerek hareketli üretim platformu üzerinde biriktirilir ve UV ışın yardımı ile kürlenerek katılaşmaktadır. Kürlenme sonrası destek malzeme bir bıçak ile taşınmaktadır. Bu işlem her bir katman için tekrarlanarak üretim işlemi tamamlanmaktadır (Moore ve Williams, 2015). Sistemin çalışma prensibi Şekil 3.5’te verilmiştir.



**Şekil 3.5.** Malzeme Püskürtme 3B Baskı Sistemi Şematik Gösterimi (Sireesha ve diğerleri, 2018)

Malzeme püskürtme sistemi tüm 3B yazıcı sistemleri arasında, Z yönünde en yüksek katman kalınlığı (16 mm) üretimini sağlayan sistemdir. Bu sistemde en yaygın kullanılan malzemeler; PLA, ABS,

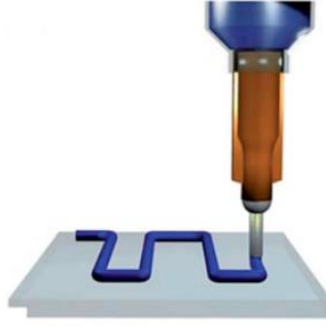
poliamid ve bunların kompozitleridir (Meteyer, Xu, Perry ve Zhao, 2014; Siringhaus ve Shimoda, 2003). Bu yöntemin en büyük avantajı, yüksek ölçü doğruluğu ve yüzey kalitesine sahip parçaların üretimine imkân vermesidir. Üretilen parça homojen mekanik ve termal özelliklere sahiptir ancak parçanın mekanik dayanımı düşük olabilmektedir (Varotsis, 2019).

Malzeme püskürtme sistemi, fotoplimerizasyon sistemindeki SLA teknolojisi ile benzerlik gösterir ancak üretim sonrası ek kütleme gerektirmemesi sebebiyle daha avantajlıdır (Varotsis, 2019).

### **3.1.5. Doğrudan Yazdırma Sistemi**

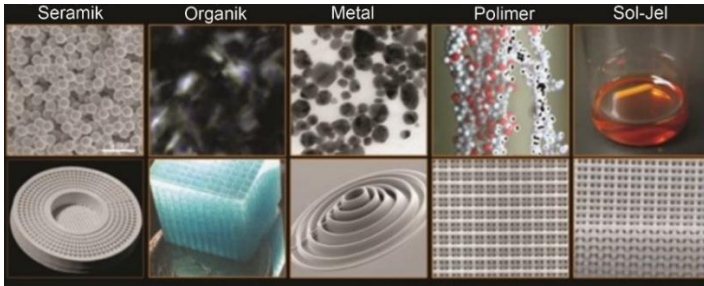
Doğrudan yazdırma (Direct Writing – DW) sistemi ile hiçbir maskeleme işlemine gerek olmaksızın doğrudan 3B baskı alınabilmektedir (Şekil 3.6). Bu sistem ile baskı alma sürecinde, malzeme ekstrüzyonu, malzeme püskürtme gibi diğer 3B yazıcı teknolojilerinin çalışma prensibi uygulanabilmektedir. Bu sistem ile mikro ve nano boyuttaki parçaların baskısı alınabilmektedir (Gibson, Rosen ve Stucker, 2014).

Bu sistem ile uygulanan yöntemler arasında, sıvı püskürtme bazlı DW (direct ink writing), lazer transferiyle DW, termal püskürtmeyle DW, ışın biriktirmeyle DW ve sıvı fazda direkt biriktirme gibi yöntemler bulunmaktadır (Gibson, Rosen ve Stucker, 2014). Bu yöntemler arasında en çok kullanılanları sıvı püskürtme bazlı DW (Şekil 3.6) ve lazer transferiyle DW'dir.



**Şekil 3.6.** Sıvı Püskürtme Bazlı DW Yöntemi Şematik Gösterimi (Raney ve Lewis, 2015)

Sıvı püskürtme bazlı sistem, elektronik, mikro mühendislik, biyomalzeme vb gibi pek çok alanda üretim teknolojisi olarak kullanılmaktadır. Bu sistem ile nano ve mikro boyuttaki yapıların üretimi için ince çaplı püskürtme kafaları ( $>75$  nm) kullanılmaktadır (Tay ve Edirisinghe, 2001). Bu sistemde kullanılan malzemeler arasında metalik, organik, seramik, polimerik ve sol-jel gibi çeşitli malzeme grupları kullanılmıştır (Şekil 3.7) (Ahn ve diğerleri, 2011).



**Şekil 3.7.** Sıvı Püskürtme Bazlı DW Sisteminde Kullanılan Malzemeler (Ahn ve diğerleri, 2011)

Lazer transferiyle DW sisteminde yazdırma kafası ile alt tabla malzemesi arasında temas olmaz ve lazerle indüklenen malzemelerin çökeltilmesi yöntemiyle parça üretimi gerçekleştirilmektedir. Bu yöntemde polimer, seramik, metal ve yarı iletken malzemeler kullanılmaktadır. Lazer transferiyle DW sisteminde, diğer 3B yazıcı teknolojileri ile üretimi mümkün olmayan karmaşık yapıdaki parçaların hassas kontrol ve üretimi mümkündür (Cruz, Rocha ve Viana, 2018).

### **3.2. 3B Baskı Yöntemlerindeki Doku Mühendisliği**

#### **Uygulamaları**

##### **3.2.1. 3B Biyobaskı**

3B biyobaskı yönteminde, diğerlerinden farklı olarak hücre ve iskeleler aynı anda basılmaktadır. Başka bir ifade ile hücre yüklü iskeleler üretilmektedir (Thrivikraman, Athirasala, Twohig, Boda ve Bertassoni, 2017). Baskı için kullanılacak malzemelerin formu oda sıcaklığında; katılaşabilir akışkan, kırılğan olmayan filament, lamine ince tabaka ve ince tozdur. Bu formların hepsi farklı 3B yazıcı teknolojileri için uygundur (Chua ve Leong, 2014). Malzemenin basılacağı baskı teknolojisine uygun formda olmaması yazdırma işlemini zorlaştıracaktır. Aynı zamanda katmanlar arasındaki yapışmanın kuvveti de baskı kalitesini oldukça etkilemektedir.

3B biyobaskı işleminde biyomalzemelerin yanı sıra canlı hücrelerin tabaka tabaka konumlandırılmasıyla da işlem gerçekleştirilebilmektedir. Fonksiyonel malzemelerin hassas kontrolü ile kırıldak, cilt, kalp kası, tendon ve kemik gibi yapıların üretilmesini mümkün kılmaktadır.

İşleme başlamadan önce üretilecek doku için karşılık gelen hücre seçilmelidir (Oliveira, Reis ve Mano, 2015). Uygun malzeme, uygun bir hücre taşıyıcısından ve ortamından hazırlanarak hücrelerin istenilen boyutlarda 3B baskısı alınır.

Bu yöntem ile baskı alma sürecinde dikkat edilmesi gereken 3 husus vardır (He ve diğerleri, 2016);

1. Vizkozitenin ayarlanması
2. Ekstrüzyondan önce biyomalzeme fazı
3. Malzemeye özgü biyofabrikasyon pencesi

Viskozitenin farklı baskı yöntemleri için ayarlanması gerekir. Meme tıkanmasını önlemek amacıyla biyomalzeme sıvı fazda olmalıdır. Tüm biyomalzemelerin yazdırılması mümkün değildir. Yazdırılabilen biyomalzemeler için de çok çeşitli işlem parametrelerinde baskı almak mümkün değildir (He ve diğerleri, 2016).

### **3.2.2. Polimerlerin 3B Baskısı**

Doku mühendisliği uygulamalarında 3B yazıcı teknolojileri ile baskı alma uygulamasında, biyobaskı işlemi dışında polimer ve seramik malzemelerin baskısı alınmaktadır. Doğal polimerler genellikle çok iyi biyouyumluluklara sahiptir ve sentetik polimerler ile karşılaştırıldığında hücreler için uygun bir mikro-çevre sağlayabilirler. Bununla birlikte, doğal polimerlerin 3B basılabilirliği genellikle zayıftır. Kollajen veya jelatin gibi doğal polimerler kullanılarak bir 3B gözenekli iskele üretmek için dolaylı 3B baskı uygulaması geliştiril-

miştir (Yeong, Chua, Leong ve Chandrasekaran, 2004; Chua, Liu ve Chou, 2012; Yeong, Chua, Leong, Chandrasekaran ve Lee, 2006; Yeong, Chua, Leong, Chandrasekaran ve Lee, 2007).

3B baskı yöntemi ile inert veya biyoaktif yapı iskeleleri üretilebilir ve hücreler bu iskelelere ikinci bir adımda eklenebilmektedir. Mekanik kararlılıkları, sito-uyumlulukları ve emilebilirlikleri sebebiyle bu yöntemde en yaygın kullanılan polimerler; PLA, PCL ve polipropilen fumarat (polypropylene umarate - PPF) gibi malzemelerdir (Thrivikraman, Athirasala, Twohig, Boda ve Bertassoni, 2017; Ho ve Hsu, 2018; Di Giuseppe ve diğerleri, 2018; Walker ve diğerleri, 2017).

### **3.2.3. Seramiklerin 3B Baskısı**

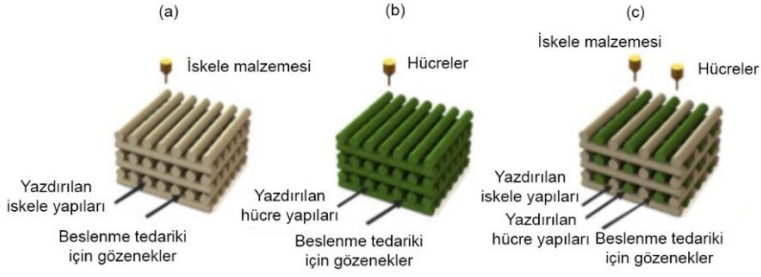
3B yazıcı teknolojileri ile kemik dokusu yenilenmesi sürecinde kullanılacak birçok seramik malzeme, hücre büyümesini sağlayabilecek uygun biyo-etkinlik ve yüksek sertliğe sahiptir (Riau ve diğerleri, 2016; Fillingham, Cvetanovich, Haughom, Erickson ve Gitelis, 2016). Biyoseramikler, insan vücudundaki uygulamalarda doğrudan kullanılabilir (Ebrahimi, Botelho ve Dorozhkin, 2017). Doku mühendisliği çalışmalarında kullanılan seramikler, kemik dokularının iyileşmesini sağlar ve işlevlerini artırır (Hench ve Polak, 2002). Biyoseramikler, biyoaktifliklerine göre biyoaktif ve biyo inert olmak üzere ikiye ayrılır. Biyoaktif seramikler biyolojik olarak parçalanabilir olmakla birlikte, biyo inert seramiklerin mekanik mukavemeti yüksek ve biyouyumlulardır (Stevens, 2008; Wen ve diğerleri, 2017).

Doku mühendisliğinde 3B yazıcı teknolojileri ile baskı alma sürecinde kullanılabilen biyo inert seramikler; Alümina / borosilikat cam, Alümina / Silikon karbit (Silicon carbide – SiC) ve zirkonyumdur. Kullanımı uygun olan biyoaktif seramikler ise hidroksiapatit (Hydroxyapatite – HA), trikalsiyum fosfat (Tricalcium Phosphate – TCP), kalsiyum silikat, alkali içermeyen biyoaktif cam vb malzemelerdir (Du, Fu ve Zhu, 2018). Ayrıca magnezyum fosfatın da bu alanda kullanımının ümit verici olduğu söylenmektedir (Thrivikraman, Athirasala, Twohig, Boda ve Bertassoni, 2017).

Ma, Feng, Chang ve Wu (2018) yaptıkları çalışmada, hem tümör tedavisi hem de kemik dokusu yenilenmesi için kullanılabilecek işlevsel 3B baskılı biyoseramik iskelelerin, ameliyatın neden olduğu kemik kusurlarının onarımında büyük bir potansiyele sahip olduğunu ve kemik tümörü tedavisine ulaşmak için muhtemel tümör hücrelerini öldürdüğünü belirtmişlerdir.

#### **3.2.4. Hibrit İskelelerin 3B Baskısı**

Doku mühendisliğinde uygulamalarında, 3B baskı ile biyo-baskıyı birleştiren hibrit iskeleler de vardır. Hibrit iskelelerin basımında, hücre yüklü hidrojeller, 3B baskılı polimer ve seramikler önerilmektedir. Hibrit iskelerin baskısının alınmasında, her iki yaklaşımın da yeni bir katman oluşturmadan önce katmanları dengelemek için yeterli bekleme süresini sağlaması gerekmektedir. Aksi takdirde, tüm yapılar deforme olabilir veya çökebilmektedir (Şekil 3.8).



**Şekil 3.8.** Hibrit İskelelerin Oluşumu: (a) İskele Malzemelerinin Hücre Olmadan Sürekli Birikimi. (b) Sadece Hücrelerle Baskı Alımı. (c) Hücreler ve İskele Malzemelerinin Kombinasyonu (Munaz ve diğerleri, 2016)

Hibrit iskele oluşumunda, biyobaskının kullanımının yanı sıra polimerik, seramik ve metalik malzemelerin farklı birleşimleri ile elde edilen biyoaktif kompozit malzemelerin kullanımı da mümkündür (Wang, 2003). Bu malzemelerin doku mühendisliğindeki uygulamalarındaki kullanımlarında, kontrollü bozunmayı mümkün kılması ve iskele özelliklerini iyileştirmesi önemli bir avantaj sağlamaktadır (Cascone, Barbani, Giusti, Ciardelli ve Lazzeri, 2001; Ciardelli ve diğerleri, 2005).

Damarlanma sorununa çözüm olması amacıyla gözenekli membranlar ve filament ağların katman katman dizilmesiyle 3B hibrit iskelelerin oluşturulması üzerine araştırmalar da yapılmıştır (Suntornnond, An, Yeong ve Chua, 2014).

### 3.2.5. Metallerin 3B Baskısı

Doku mühendisliği uygulamalarında biyoyumlu, güçlü ve hafif olması sebebiyle metalik malzemelerin kullanılması bir avantajdır ancak, metalik kemikler sertlik farkından dolayı çevre kemikle zayıf ilişki

gösterebilmektedir. Metal iskelelerin biyolojik faktörler tarafından tanınmama olasılığı da vardır (Nandi, Roy, Mukherjee, Kundu, De ve 2010; Stevens, Yang, Mohandas, Stucker ve Nguyen, 2008; Kao ve Scott, 2007).

Doku mühendisliği çalışmaları kapsamında kemik iskelesi üretiminde kullanılan metalik malzemeler arasında; demir (Ferrum - Fe) ve magnezyum (Magnesium - Mg) - nadir element (Rare Earth - RE) alaşımları, Mg - kalsiyum (Calcium - Ca), saf Fe, Fe - mangan (Manganese - Mn) alaşımları vb gibi metaller bulunmaktadır. (Farack ve diğerleri, 2011; Hermawan, Alamdari, Mantovani ve Dube, 2008; Peuster ve diğerler, 2001). Titanyum (Titanium - Ti) gözenekli iskeleler de kemik rejenerasyon materyali olarak çalışılmıştır. Doku mühendisliği çalışmalarında kullanılan tüm metalik malzemeler içinde Ti ve alaşımlarının yüksek biyouyumluluğa sahip olması önemli bir avantajdır (Spoerke, Murray, Brinson, Dunand ve Stupp, 2008). Bu elemanlar biyolojik olarak parçalanamazlar ve biyomoleküller ile bütünleşmezler (Das, Balla, Bandyopadhyay ve Bose, 2008; Balla, Bodhak, Bose ve Bandyopadhyay, 2010). Tantal (Tantalum - Ta) ise kemik dokusu mühendisliği ve diz protezi ameliyatlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ta metalinin esnek olması kemiğe benzer ve uygulamada baskıyı düşürebilmektedir (Bobyne, Stackpool, Hacking, Tanzer ve Krygier, 1999; Ghassemi ve diğerleri, 2018).

#### 4. DOKU MÜHENDİSLİĞİNDE 3B BASKI UYGULAMALARI

Kemik doku mühendisliğinde eklemeli imalat yaklaşımlarının kullanımı 3B yazıcı teknolojilerinin gelişimi ile birlikte ilgi çekici bir şekilde artmıştır. Çalışmalarda izlenen yöntem kemik iskelesi hücresel biriminin tasarımı, hücresel birimlerden kemik iskele yapısının oluşturulması ve 3B baskı yöntemleri ile yapay kemiğin imalatı şeklinde belirtilebilir. Yapılan literatür araştırmalarına göre doku mühendisliği uygulamalarında kemik iskelesi üretimi için kullanılan 3B baskı yöntemleri ve malzemeleri Tablo 4.1’de verilmiştir. Bu yöntemlerin avantaj ve dezavantajları ise Tablo 4.2’de belirtilmiştir.

**Tablo 4.1.** Kemik İskelesi Üretimi İçin Kullanılan 3B Baskı Yöntemleri ve Malzemeler

3B Baskı Yöntemleri	Kullanılan Malzemeler	Referanslar
Malzeme Ekstrüzyon Sistemi	TCP, TCP/Polipropilen (Polypropylene - PP), Alümina, PCL, TCP/PCL, PLA, PLGA	Bose, Darsell, Kintner, Hosick ve Bandyopadhyay, 2003; Darsell, Bose, Hosick ve Bandyopadhyay, 2003; Bose ve diğerleri, 2002; Kalita, Bose, Hosick, Bandyopadhyay, 2003; Tsang ve Bhatia, 2004; Lam, Savalan, Teoh ve Hutmacher, 2008; Lam, Teoh ve Hutmacher, 2007; Schantz ve diğerleri, 2003; Lam, Hutmacher, Schantz, Woodruff ve Teoh, 2009; Dai ve diğerleri, 2017; Jaidev ve Chatterjee, 2019)
Foto Polimerizasyon Sistemi	PPF/dietil fumarat (Diethyl fumarate - DEF), PPF/DEF/HA, $\beta$ -TCP	Lan, Lee, Seol ve Cho, 2009; Lee, Ahn, Kim ve Cho, 2009; Ronca, Ambrosio ve Grijpma, 2013; Schuurman ve diğerleri, 2011;

<p>Toz Yataklı Füzyon Sistemi</p>	<p>PCL, PLA, Nano HA, Kalsiyum fosfat (Calcium phosphate - CaP)/Polihidroksi butirat valerat (Polyhydroxy butyrate valerate - PHBV), karbonatlı hidroksiapatit (carbonated hydroxyapatite - CHAP)/PLLA) -PLLA, <math>\beta</math>-TCP, PHBV</p>	<p>Williams ve diğerleri, 2005; Shuai ve diğerleri, 2011; Duan ve diğerleri, 2010; Lee, Zhou, Wang, Cheung ve Ip, 2008; Liulan, Qingxi, Xianxu ve Gaochun, 2006; Pereira ve diğerleri, 2012;</p>
<p>Malzeme Püskürtme Sistemi</p>	<p>Polietilen glikol diakrilat (Polyethylene glycol diacrylate - PEGDA), Gelatin metakrilat (Gelatin methacrylate - GelMA) hidrojel, PEG hidrojel,</p>	<p>Wang ve diğerleri, 2015; Ozbolat ve Yu, 2013; Hölzl ve diğerleri, 2016; Xu, Baicu, Aho, Zile ve Boland, 2009; Billiet, Vandenhoute, Schelfhout, Van Vlierberghe ve Dubruel, 2012; Saunders ve Derby, 2014; Gao, Yonezawa, Hubbel, Dai ve Cui, 2015;</p>
<p>Doğrudan Yazdırma Sistemi</p>	<p>PCL, HA, Biyoaktif cam, Mesoporous (küçük gözenekli) biyoaktif cam/aljinat kompozit, PLA/Polietilen glikol (Polyethylene glycol - PEG) -PLA/PEG/G5 cam - Poli hidroksi metil glikolid-kaprolakton (Hydroxymethyl glycolide poly-caprolactone - PHMGCL), biyoaktif 6P53B cam</p>	<p>Luo, Lode ve Gelinsky, 2013; Sobral, Caridade, Sousa, Mano ve Reis, 2011; Detsch, Uhl, Deisinger ve Ziegler, 2008; Wu, Luo, Cuniberti, Xiao, Gelinsky, 2011; Serra, Planell ve Navarro, 2013; Seyednejad ve diğerleri, 2012; Fu, Saiz ve Tomsia, 2011;</p>

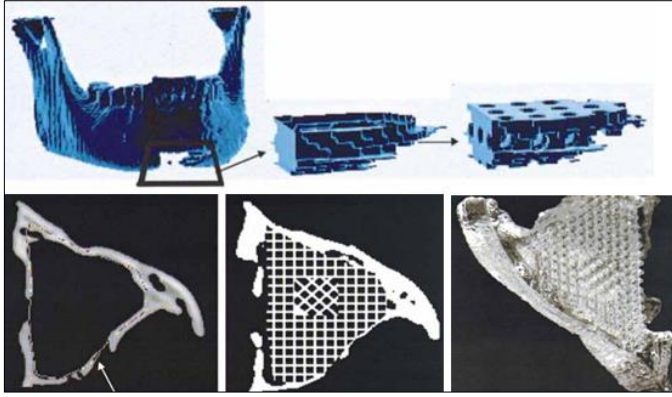
**Tablo 4.2.** 3B Baskı Yöntemlerinin Avantaj ve Dezavantajları

3B Baskı Yöntemleri	Avantajlar	Dezavantajlar
Malzeme Ekstrüzyon Sistemi	<ul style="list-style-type: none"><li>- Basit</li><li>- Çeşitli biyomalzemelere baskı yapabilme</li><li>- Yüksek hücre yoğunluklarına baskı yapabilme</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Erimiş faz ihtiyacı sebebiyle malzeme kısıtlaması</li><li>- Sadece viskoz sıvılar için geçerli</li></ul>
Foto Polimerizasyon Sistemi	<ul style="list-style-type: none"><li>- Karmaşık iç özellikler elde edilebilme</li><li>- Büyüme faktörleri, proteinler ve hücre desenleri mümkün</li><li>- Yüksek hassasiyet</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Sadece fotopolimerlere uygulanabilir</li><li>- UV ışık kaynağı ve UV'ye yakın mavi ışığın hücrelere karşı toksikliği</li><li>- Çoklu hücrelerin basılmaması</li><li>- Kürlenme işlemi sırasında hücrelere zarar vermesi</li></ul>
Toz Yataklı Füzyon Sistemi	<ul style="list-style-type: none"><li>-Destek malzemeye/desteğe gerek yok</li><li>-Post prosese gerek yok</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Özellik çözünürlüğü, lazer ışını çapına bağlı</li></ul>
Malzeme Püskürtme Sistemi	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hızlı üretim,</li><li>- Düşük maliyet</li><li>- Yüksek çözünürlükte baskı yapabilme</li><li>- Hassas ve parlak yüzeyleri kolaylıkla elde edebilme</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Sürekli bir akış sağlamada içsel yetersizlik</li><li>- Dikey yapılar için zayıf işlevsellik</li><li>- Düşük hücre yoğunlukları</li><li>- Nispeten kırılabilir ve zaman alıcı bir imalat yöntemi</li></ul>
Doğrudan Yazdırma Sistemi	<ul style="list-style-type: none"><li>-Prosesin hafif/yavaş durumu, proteinler ve yaşayan hücrelerin çizimini sağlar.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Bazı malzemeler için gerekli olan heating/post processing işlemi biyomolekül birleşimini kısıtlar</li></ul>

Tablo 4.1 ve 4.2’de listelenen yöntemler kullanarak yapılan çalışmalar bir sonraki bölümde detaylandırılarak anlatılmıştır.

#### 4.1. Malzeme Ekstrüzyon Sistemi İle Yapılan Çalışmalar

Hollister ve diğerleri (2000) tarafından yapılan bir araştırmada, hasar görmüş bir mandibular defekt ve bir mandibular kondil içeren bölgenin IBD yaklaşımı ile hücresel yapı tasarımı gerçekleştirilmiş ve FFF yöntemi ile yeniden üretilmiştir. Hasar gören bölge taranmış ve elde edilen CT verileri ile görüntünün ana hatları belirtilerek ters çevirilmişdir. Son aşamada, kusurlu bölgenin 3B görüntüsü üretilmiştir (Şekil 4.1).



**Şekil 4.1.** Mandibular Kusurlara Uygulanan İskele Mimarisi Tasarım Süreci (Hollister ve diğerleri, 2000): (a) CT Taramasına Göre Kusurlu Bölgenin 3B Görüntüsü. (b) Hasarlı Görüntü. (c) Kusurlu Görüntü ve Mimari Görüntünün Boolean Komutu İle Birleştirilmesi (d) Görüntüdeki Kusurun Seçilen Taslağı. (e) Kusurlu Görüntüye İkame Edilen İskele Mimarisi. (f) Üretilen Son Yapı İskelesi.

Bose ve diğerleri (2002) kontrollü gözenekliliğe sahip gözenekli seramik iskelelerin FDM teknolojisi ile üretilmesi için bir yöntem tanımlamıştır. Çalışmada gözenekli alümina numuneleri, iskelelerin biyouyumluluğunu arttırmak için HA ile kaplanmıştır. Gözenekli alümina yapı iskelelerin testi fareler üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada hem gözenekli alümina hem de HA kaplı alümina seramiklerin in vivo kemik implantları olarak kullanıldığında iyi bağlanmayı desteklediği gözlemlenmiştir.

Bose, Darsell, Kintner, Hosick ve Bandyopadhyay (2003) FDM teknolojisini kullandıkları bir diğer çalışmalarında, gözenekli alümina ve TCP seramik yapıları üretmiştir. 3B olarak birbirine bağlı bir gözenekliliğe sahip olan bu yapıların, CAD programı aracılığı ile hem mikro hem de makro yapıları eşzamanlı olarak tasarlanmıştır. Ayrıca, her tabaka için polimerik yolların birikme açıları değiştirilerek, gözenekler tabaka tarafından yönlendirilmiştir. Çalışmada Oligodentrosit progenitör hücreler (Oligodendrocyte Progenitor Cells - OPC1) kullanılarak alümina ve TCP seramiklerin gözenekli iskeleleri üzerinde in vitro testler yapılmıştır. Bu yapıların mekanik özellikleri karşılaştırıldığında, gözenek hacminin bu seramiklerin mekanik özellikleri üzerinde daha güçlü bir etkiye sahip olduğu bulunmuş ve toplam gözenek hacmindeki artışın basınç dayanımını azalttığı görülmüştür.

Bir diğer FDM tabanlı çalışma ise kemik hücrelerinin sağlıklı büyümesi için kan, oksijen ve besin maddelerinin daha zengin beslenmesini teşvik etmek amacıyla tasarlanan 3B ara bağlantı özelliğine sahip kontrollü gözenekli polimer-seramik kompozit yapı iskelelerinin geliştirilmesi ve üretilmesine odaklanmıştır (Kalita, Bose, Hosick ve Bandyopadhyay, 2003). Partikül takviyeli polimer-seramik kompozitler, PP ve TCP seramiklerin yüksek kesmeli (shear mixing) karıştırılmasıyla geliştirilmiştir. Bu gözenekli iskeleler, fiziksel, mekanik ve biyolojik

özellikler bakımından kemik greftleri olarak kullanımları için karakterize edilmiştir. Bu kompozit malzeme kullanılarak, farklı karmaşık iç mimarilere sahip iskeleler üretilmiştir. PP ve PP-TCP kompozitinin gerilme özellikleri değerlendirilmiş ve standart köpek kemiği numuneleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Ortalama gözenek büyüklüğü 160 mikron ve değişken hacimli gözeneklilik (% 36 - %52) ile silindirik gözenekli örnekler üzerinde tek eksenli sıkıştırma testleri yapılmıştır. % 36 hacim gözenekliliğine sahip örnekler, 12.7 MPa'nın (megapaskal) en iyi basınç dayanımını göstermiştir.

Darsell, Bose, Hosick ve Bandyopadhyay (2003) yaptıkları çalışma kapsamında, bir atın kısa eklem kemiğinin CT verilerinden kontrollü gözenekli alümina seramik kemik greftleri işlenmiştir. İlk olarak, CT tarama verisi CAD verisine dönüştürülmüş ve CAD verisi kemiğin polimerik prototiplerini oluşturmak için kullanılmıştır. FDM yöntemi, polimerik prototip veya kalıp içine istenen seramik bulamacı süzülerek, tekdüze veya gradyan gözenekliliğe sahip seramik prototipleri oluşturmak için kullanılmıştır.

Tsang ve Bhaita (2004) çalışmalarında 3B doku üretim yöntemlerini ele almışlardır. Çalışmada doku iskele üretimi, hücresel montaj ve hibrit hidrojel / hücre yöntemleri ve bu yöntemlerin doku mühendisliği için potansiyel faydaları incelenmiştir.

Lam, Teoh ve Hutmacher (2007) yaptıkları çalışmada, polimerik ve kompozit yapı iskelelerinin bozulmasının bir alkalın ortamda incelenebileceği hipotezini ortaya koymuşlardır. Çalışmanın amacı,

NaOH (sodyum hidroksit) bazlı bir sistemde PCL ve PCL-TCP iskele yapılarının bozulmasını karşılaştırmaktır. NaOH tabanlı bir sistemde PCL ve PCL-  $\beta$ -TCP iskele yapılarının bozunmasının detaylı olarak değerlendirilmesini amaçlayan ilk çalışmadır.

Lam, Savalani, Teoh ve Hutmacher (2008) bir alkali ortam kullanarak PCL ve PCL – TCP kompozit yapı iskelelerinin hızlandırılmış parçalanma çalışmalarından bahsetmişlerdir. PBS kullanarak fizyolojik olarak simüle edilmiş durumda PCL, mPCL (tıbbi dereceli bir PCL) ve kompozit mPCL-TCP yapı iskelelerinin uzun vadeli bozunma çalışmaları da aktarılmıştır.

Lam, Hutmacher, Schantz, Woodruff ve Teoh (2009) yaptıkları çalışmada, 6 ay boyunca bir tavşan modelinde FDM teknolojisi ile üretilmiş PCL yapı iskelelerinin 37°C'de fosfat tamponlu tuzlu su (Phosphate Buffered Saline - PBS) içinde in vitro bozulması ve PCL ve PCL tabanlı yapı iskelelerinin in vivo bozunması araştırılmıştır. Bu süreçte moleküler ağırlık ve kütle kaybı değişiklikleri gibi bozunma davranışlarının dışında iskelelerin mekanik bütünlüğü bir in-vitro ve in-vivo ortamda değerlendirilmiştir.

Melchels ve diğerleri (2011) yaptıkları çalışmada, doku mühendisliğindeki kişisel eklemeli imalat uygulamalarına örnek olarak gösterilebilecek meme implantasyonu sürecini anlatmışlardır. Öncelikle hasarlı meme dokusunun MRI taraması sonucu elde edilen görüntüsüne uygun olarak hasarsız doku ile simetrik özellikte yeni bir meme dokusu tasarlanmıştır. Meme dokusu, yapıyı gösterme amaçlı

olarak FDM teknolojisi ile ABS kopolimer malzemeden farklı gözeneklilik oranlarında üretilmiştir.

Szivek, Wojtanowski, David ve Jordan (2016) yaptıkları çalışmada, koyunlarda kritik büyüklükte kusura sahip bir uzun kemik parçasının yeniden yapılandırılması için 3B baskısı alınan biyomimetik iskeleler üretilmiştir. Çalışmanın amacı ise kalsiyum parçacıkları ve endojen kök hücreleri ile infiltre edilmiş bu iskelelerin, 6 ay içinde kritik boyutlu bir kusuru dolduracak kadar hızlı kemik oluşumunu indükleyip indüklemediğini belirlemektir. Elde edilen sonuçlar, biyomimetik iskele tasarımının kemik büyümesi sırasında fizyolojik yükleri destekleyebildiğini göstermiştir. Yetişkin bir koyundan alınan kemik örneğinin implante edilme süreci Şekil 4.2'de verilmiştir.



**Şekil 4.2.** Koyundan Alınan Kemik Örneğinin İmplant Edilme Süreci: (a) Koyundan Alınan Kemik Örneği Ve Yerine Geçecek Kemik İskelesi (b) FDM Teknolojisi ile Baskısı Alınan Yeniden Yapılandırılmış Kemik (c) Kemikğin İmplant Edilmesi

Dai ve diğerleri (2017), hücre yüklü "çekirdek-kabuk" yapılı çok hücreli heterojen bir tümör modelini 3B biyobaskı ile dış kabuk olarak aljinat / jelatin ve çekirdek olarak fibrinojen içeren hücre süspansiyonu kullanarak üretmişlerdir.

Bu alanda yürütülen bir başka çalışmanın amacı, karbonatit hidroksiapatit (Carbonatite Hydroxyapatite - cHA) içeren PLA hibritlerin çeşitli kütle / kütle oranlarında FDM yöntemiyle üretilmesi ve kemik rejenarasyonunda kullanılmasıdır (Bankole, Oladapo, Adeoye ve Zahedi, 2018). Saf PLA ve cHA ile farklı oranlardaki kullanımı ile elde edilen yapıların biyoaktivitenin değerlendirilmesi ve mekanik davranışları, basınç testleri ile yapılmıştır.

Jaidev ve Chatterjee (2019) çalışmalarında, 3B baskılı PLA yapı iskelelerinin biyoaktivitesini arttırmak için bir yüzey mühendisliği yaklaşımı geliştirmeyi amaçlamışlardır. HA ile modifiye edilmiş gözenekli PLA iskele yüzeyi hazırlamayı hedeflemişlerdir. PLA iskelelerinin FFF sistemi ile 3B baskısı alınmıştır. Daha sonra polietilenimin (Polyethyleneimine - PEI), iskelenin yüzeyi ile birleştirilmiş ve sitrik asitin (Citric Acid - CA) aşılması için kullanılmıştır.

Andrzejewska (2019) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise polimerden üretilen kemik modellerinin FFF yöntemi ile mekanik davranışlarının karakterizasyonun belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada, malzeme liflerinin baskı tablası üzerindeki uygulama yönü açısından farklı kemik modelleri kullanılmıştır. Polimer filamentten üretilen karakterize düz kemik membranlarının, fizyolojik sıvıların simüle edilmiş ortamında monotonik ve döngüsel yükleme koşulları altında mekanik davranışlarının daha fazla araştırılması için model yapıları olarak hizmet edeceği belirtilmiştir.

Bu alandaki başka bir çalışmada, PCL / Stronsiyum hidroksiapatit (Strontium Hydroxyapatite – SrHA) kompozit yapı iskelesi ekstrüzyon tabanlı 3B baskı yöntemiyle üretilmiştir. Üretilen iskelelerin taramalı elektron mikroskobu (Scanning Electron Microscope - SEM) görüntüleri, SrHA'nın iskele desteklerinin içine düzgün bir şekilde gömüldüğünü göstermiştir (Liu ve diğerleri, 2019).

#### **4.2. Fotopolimerizasyon Sistemi İle Yapılan Çalışmalar**

Lan, Lee, Seol ve Cho (2009), hücre davranışını arttırmak için hızlandırılmış biyomimetik apatit ve arginin-glisin-aspartik asit peptid kaplaması uygulayarak 3B iskelelerin yüzey modifikasyonunu incelemiştir. Apatit kaplama, vücut sıvısında 24 saat daldırıldıktan sonra iskele yüzeyini düzgün bir şekilde kaplamış ve daha sonra arginin-glisin-aspartik asit peptidi uygulanmıştır. Kaplanmış 3B iskeleler, MC<sub>3</sub>T<sub>3</sub>-E<sub>1</sub> ön osteoblastlarla oluşturulmuş ve biyolojik özellikleri değerlendirilmiştir. Mikro stereolitografi (Micro Stereolithography - MSTL) ve biyomimetik apatit kaplama ile üretilmiş 3B PPF/DEF yapı iskelelerinin kemik doku mühendisliğinde potansiyel olarak kullanılabilceğini bulmuşlardır.

Lee, Ahn, Kim ve Cho (2009), HA nano toz içeren bir nano / mikro ölçekli kompozit yapı iskelesini imal etmek için MSTL kullanmışlardır. İskeleyi imal etmek için kullanılan fotopolimer (photopolymer - PPF), fumarik asit ve propilen glikolün yoğunlaştırma reaksiyonu yoluyla sentezlenmiştir. Sentezden sonra, viskoziteyi azaltmak için DEF eklenmiştir. Son olarak, foto başlatıcı bis-asilfosfin oksit (Bis-oxides

acylphosphine - BAPO) ve %7 HA sentezlenmiş fotopolimer ile karıştırılmıştır. MSTL teknolojisi ve PPF / DEF-HA fotopolimeri ve iskelelerin gözeneklerinin düzenli olduğu görülmüştür.

Schuurman ve diğerleri (2011), termoplastik polimerlerin sağladığı mekanik sertliğin potansiyel olarak uyarlanabileceği ve geniş bir hidrojeller kullanan nano / mikro ölçekli yapılar içeren iskeleler başarıyla üretilmiştir. Yelpazesine gömülü çoklu hücre tiplerinin çok özel hücre yerleştirme modellerinin birleştirildiği potansiyel yapılar üretilen, biyolojik baskı için yenilikçi ve çok yönlü bir yaklaşım sunmuşlardır.

Ronca, Ambrosio ve Grijpma (2013) çalışmalarında, nano boyutta bir Ha kompozit reçinesi hazırlamış ve kompozit filmler ve bilgisayar tasarımı gözenekli iskeleler üretmek için kullanmışlardır. Nano-Hap'ın, reçinelerin reolojik ve fotokimyasal özellikleri üzerindeki etkisi araştırılmış, malzemeler kürlenmeden sonra mekanik, termal ve morfolojik özellikleri bakımından karakterize edilmiştir. Sertleşmiş kompozitlerde, nano partiküllerin konsantrasyonunun artmasıyla sertliğin arttığı gözlenmiştir. Schwarz mimarisine dayanan bir gözenek ağı ile tasarlanmış bir bilgisayar, nano-Hap kompozit reçineleri kullanılarak stereolitografi ile üretilmiştir.

### **4.3. Toz Yataklı Füzyon Sistemi İle Yapılan Çalışmalar**

Williams ve diğerleri (2005), gözenekli PCL iskeleleri tasarlanmış ve daha sonra SLS yöntemi ile üretmişlerdir. Üretilen iskelelerinin mikroyapı ve mekanik özellikleri değerlendirilmiş ve öngörülen

özellikler ile karşılaştırılmıştır. Üretilen iskeleler deri altına yerleştirildikten sonra basma çarpanı ve akma dayanımı değerleri sırasıyla 52 ila 67 MPa ve 2.0 ila 3.2 Mpa arasında değişmiştir. Sonlu elemanlar analizi (Finite Element Analysis - FEA) sonuçları, iskele tasarımları ve üretilen iskelelerin mekanik özelliklerinin hesaplama açısından tahmin edilebileceğini göstermiştir. İmplant edilmiş iskelelerin histolojik değerlendirmesi ve mikro CT analizi in vivo olarak kemiğin üretilebileceğini göstermiştir. Son aşamada ise bu teknolojinin klinik uygulamasını göstermek için gerçek bir domuz kondiline dayanan bir MK iskelesi tasarlanıp ve üretilmiştir.

Liulan, Qingxi, Xianxu ve Gaochun (2006) çalışmalarında CAD yazılımı ile iskele tasarlamışlardır. SLS yöntemi ile  $\beta$ -TCP ve polimerik karışimli biyomalzemeler kullanılarak iskelelerin üretimi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra SLS işlemine uygunluklarını değerlendirmek amacıyla numuneler yüksek sıcaklıkta işleme tabi tutulmuştur.

Bu alandaki bir diğer çalışma, az miktarda Poli-L-laktik asit (Poly-L-Lactic Acid – PLLA) 3B gözenekli doku mühendisliği yapı iskeleleri oluşturmak için SLS yöntemini kullanmanın uygunluğunu araştırmıştır (Lee, Zhou, Wang, Cheung ve Ip, 2008). SLS işlemi için uygun tanecik boyutlarına sahip PLLA mikro kürecikleri, suda yağ emülsiyon çözücü buharlaştırma tekniği ile üretilmiştir. Tasarlanan yapı üretilmiş ve 3B gözenekli iskelelerin üretiminde az miktarda polimer tozu kullanılmasını sağlamak için mevcut bir Sinterstation® 2000 sistemine dahil edilmiştir. Deneme çalışmaları DuraForm™ poliamid tozu kullanılarak yapıldıktan sonra minyatür yapı platformu ile mevcut

makine arasındaki arayüz sorunları çözülmüştür. Daha sonra 3B gözenekli iskeleler, değiştirilmiş SLS makinesi ile PLLA mikro kürelerden başarıyla üretilmiştir.

Duan ve diğerleri (2010) tarafından yapılan çalışmada, CaP/PHBV ve CHAp/PLLA) nano-kompozit mikrosferleri esas alan 3B nanokompozit yapı iskeleleri SLS ile üretilmiştir. Sinterlenmiş iskelelerin tamamen birbirine bağlı gözenekli yapıya ve yüksek gözenekliliğe sahip olduğu görülmüştür. CaP/PHBV ve CHAp/PLLA nanokompozit yapı iskelelerinin, PHBV ve PLLA polimer yapı iskelelerinin morfolojisi ve mekanik özellikleri incelenmiştir. In vitro biyolojik değerlendirme sonucunda, osteojenik sarkom (Sarcoma osteogenic - SaOS-2) hücrelerinin tüm iskelelerde 3 ve 7 günlük kültürden sonra yüksek hücre canlılığı ve normal morfoloji ve fenotip içerdiği görülmüştür. Ca-P nanoparçacıklarının dahil edilmesi, CaP/PHBV iskeleleri için hücre çoğalmasını ve alkalın fosfataz aktivitesini önemli ölçüde arttırmıştır. CHAp/PLLA nanokompozit iskeleleri, PLLA polimer iskeleleri ile karşılaştırıldığında benzer bir hücre tepkisi göstermiştir. Nanokompozit yapı iskeleleri osteoblastik hücre eki, çoğalma ve farklılaşma için biyomimetik bir ortam sağlar ve kemik doku mühendisliği uygulamaları için büyük potansiyele sahiptir.

Shuai ve diğerleri (2011), nano-HAP kemik iskelelerini ev yapımı bir SLS sistemi ile hazırlamışlardır. Sinterleme işlem parametrelerinin nano HA'nın mikro yapısı üzerindeki etkileri, x-ışını kırınımı (X-Ray Diffraction - XRD), Fourier dönüşümü kızılötesi (Fourier Transform Infrared - FTIR) spektroskopisi ve SEM ile test edilmiştir.

Pereira ve diğeri (2012) tarafından yapılan bir çalışmada, tarama aralığının ve toz tabakası kalınlığının üretilen Polihidroksi bütirat (Polyhydroxy butyrate - PHB) yapı iskelelerinin morfolojisi, mekanik özellikleri ve boyutsal doğruluğu üzerindeki etkisi kemik doku mühendisliğinde yapı iskelesi olarak uygulama potansiyeli yüksek parçalar üretmek amacıyla incelenmiştir.

#### **4.4. Malzeme Püskürtme Sistemi İle Yapılan Çalışmalar**

Xu, Baicu, Aho, Zile ve Boland (2009), primer erişkin kedi ve H1 kardiyomyositleri model kalp hücreleri olarak kullanmışlardır. Kontrollü mikro-kabuk yapıları aljinat hidrojelleri, jelleştirilmemiş alginik asit mikrodamlar halinde çapraz bağlayıcılar püskürtülerek oluşturulmuştur. Programlanmış gözeneklilik nedeniyle 1 cm kalınlığında yapılarda, hücreler canlı kalmıştır. Bu yapıların mikroskopik ve makroskopik kasılma fonksiyonları in vitro olarak gözlenmiştir. Bu sonuçlar inkjet biyo-prototipleme yönteminin fonksiyonel kalp sahte dokuların hiyerarşik tasarımı için kullanılabilirliğini göstermektedir.

Saunders ve Derby (2014), çalışmalarında biyolojik bileşenlerin inkjet baskısının incelemiş ve bu alandaki zorlukları tartışmıştır. Inkjet yönteminin doku mühendisliği tekniği olarak potansiyeli; akışkan kriterleri, biyouyumluluk ve jelleşme mekanizmaları gibi çeşitli faktörlere bağlı olduğu belirtilmiştir. Bu faktörlerden her biri, basılı malzemenin morfolojisi, hücre canlılığı ve genel başarısı üzerinde daha fazla kontrol sağlayacak olan malzeme ve uygulamalar için ele

alınmalıdır. Hem fiziksel hem de kimyasal jelasyon kullanan Tandem jelasyonunun, sağlam 3B iskeleler üretmek için umut verici bir yaklaşım olduğu belirtilmiştir.

Bu alandaki başka bir çalışmada, akrilatlanmış peptidler geliştirilmiş ve eş zamanlı fotopolimerizasyon ile akrilatlanmış PEG hidrojel ile birlikte basılmıştır. Aynı zamanda, kemik iliği kaynaklı insan mezenkimal kök hücreleri (hMSC) iskele imalat işlemi sırasında tam olarak basılmıştır. Böylece hücreler aynı anda minimum UV maruziyeti ile teslim edilmiştir. Birden fazla iskele sentezi ve hücre kapsülleme aşaması, biyoprinting kullanılarak tek bir aşamada başarıyla birleştirilmiştir (Gao, Yonezawa, Hubbell, Dai ve Cui, 2015).

Wang ve diğerleri (2015) tarafından yapılan bir çalışmada, görünür ışık çapraz bağlama, eozin Y bazlı foto başlatıcı ile bir polietilen glikol diakrilat (Polyethylene glycol diacrylate - PEGDA) ve jelatin metakrilat (Gelatina methacrylate - GelMA) hidrojel karışımı kullanılarak elde edilmiştir. Sunulan sistemlerle üç farklı hidrojel karışımı konsantrasyonu (% 10 PEG, % 5 PEG + % 5 GelMA ve % 2.5 PEG + % 7.5 GelMA, tümü w / v) çalışılmıştır. Geliştirilen bioink'in mekanik özellikleri ve mikroyapıları ölçülmüştür.

Bir çalışmada, hidrojel malzemeleri ve hücreler arasındaki etkileşime odaklanan biyobaskı teknolojisindeki son gelişmeler aktarılmıştır. Hücrelerin hidrojel işleme üzerindeki etkisi ve bunun tersi vurgulanmıştır. Hücre yoğunluğu, dağılımı ve malzeme-hücre etkileşimi göz önünde bulundurularak istenen hidrojel yapısını elde etmek için

mekanik özelliklerin öngörülmesinin yanı sıra hidrojel içindeki hücresel mekaniği göstermek için sayısal yaklaşımlar uygulanmıştır (Hözl ve diğerleri, 2016).

#### **4.5. Doğrudan Yazdırma Sistemi İle Yapılan Çalışmalar**

Detsch, Uhl, Deisinger ve Ziegler (2008) tarafından yapılan çalışmanın amacı, farklı şekilde üretilmiş HA yapı iskelelerinin kemik iliği stromal hücreleri üzerindeki etkisini incelemektir. Bunun için gözenekli seramik üretmek için dispense-plotting ve negatif kalıp yöntemi kullanılmıştır. Üretilen HA iskeleleri daha sonra bir osteoblastik öncü hücre hattına sahip dinamik bir sistemde işlenmiştir. Negatif kalıpla imal edilmiş yapı iskelelerinde kemik iliği stromal hücrelerinin daha yüksek bir farklılaşması saptanırken, dispense-plotting yapıdaki iskele üzerinde hücre içi çoğalma daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Her iki iskele tipi de doku mühendisliği uygulamalarında kullanılabilir.

Bu alandaki doku mühendisliği çalışmalarından bir diğerinde, hücre oluşum verimliliğini artırmak ve iskele içindeki hücrelerin konumsal organizasyonunu kontrol etmek için gözenek büyüklüğü gradyanlarına sahip iskeleler üretmek amaçlanmıştır (Sobral, Caridade, Sousa, Mano ve Reis, 2011). Hem homojen aralıklı gözenekler (0,75 ve 0,1 mm gözenek ebatlarına dayalı) hem de gözenek ebadı gradyanlarına (0,1-0,75-0,1 ve 0,75-0,1-0,75 gözenek ebatlarına dayanarak) PCL ile nişasta karışımlarına dayanan iskeleler tasarlanıp ve üretilmiştir. İskelelerin mekanik performansı, dinamik mekanik analiz (DMA),

taramalı elektron mikroskobu ve mikro bilgisayarlı tomografi kullanılarak karakterize edilmiştir.

Başka bir çalışmada, kontrol edilebilir gözenek yapılı, mükemmel mekanik mukavemet ve mineralizasyon kabiliyetine sahip, hiyerarşik ve çok işlevli Mezo gözenekli biyoaktif cam (Mesoporous Bioactive Glass - MBG) iskelelerini, bağlayıcı olarak polivinilalkol (Polyvinyl alcohol - PVA) kullanarak değiştirilmiş bir 3B baskı tekniği ile hazırlamak için yeni bir yöntem sunulmuştur (Wu, Luo, Cuniberti, Xiao ve Gelinsky, 2011). Bu yöntem, inorganik iskele malzemeleri için yaygın olarak var olan; kontrol edilemeyen gözenek mimarileri, düşük mukavemet, yüksek kırılma ve yüksek sıcaklıkta ikinci bir sinterleme gereksinimi gibi sorunları çözmek için yeni bir yol sağlar. Elde edilen MBG iskeleleri, geleneksel poliüretan köpük esaslı MBG iskelelerinin yaklaşık 200 katı yüksek bir mekanik dayanıma sahiptir. Kontrol edilebilir bir gözenek mimarisine, mükemmel apatit mineralizasyon kabiliyetine sahiptirler.

Bir çalışmada, polimere dayanan 3B iskeleler (PHMGCL, HMG: CL 8:92), fiber biriktirme (melt-plotting) yoluyla hazırlanmıştır. Balb/c farelerinde deri altı implantasyonundan sonra PHMGCL ve PCL yapı iskelelerinin biyobozunumu ve doku biyoyumluluğu araştırılmıştır (Seyednejad ve diğerleri, 2012).

Luo, Lode ve Gelinsky (2013), içi boş aljinat liflerinden oluşan gözenekli iskeleler üretmişlerdir. Kendi kendine yapılan kabuk / çekirdek nozulları ile 3B Plotting yöntemi kullanılarak üretim

gerçekleştirilmiştir. Bu tür malzemeler önceden oluşturulmuş bir vasküler sistem ile biyolojik olarak parçalanabilen doku yapıları oluşturma olasılığını artırır veya karmaşık organların veya 3B doku modellerinin mühendisliği için matris olarak işlev görebilir.

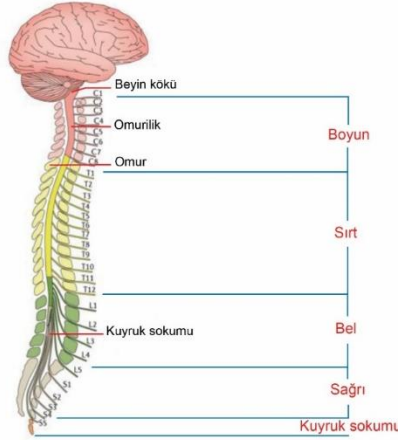
Serra, Planell ve Navarro (2013) tarafından yapılan çalışmada, PLA ve biyoaktif bir CaP camı birleştirilerek, biyolojik olarak parçalanabilen iskeleleri iki desenle üretmek için kullanılmıştır. Taramalı elektron mikroskobu ve mikro-CT 3B yapı iskelelerinin tamamen birbirine bağlı gözenekliliğe, cam partiküllerin düzgün dağılımına ve kontrollü ve tekrarlayan bir yapıya sahip olduğunu göstermiştir. Cam parçacıklarının dahil edilmesinin iskelelerin pürüzlülüğünü arttırdığını göstermiştir. Mekanik testler, basınç dayanımının iskele geometrisine ve camın varlığına bağlı olduğunu göstermiştir. CaP camının hücre yapışmasını iyileştirdiği ortaya konulmuştur.

## **5. BİLGİSAYAR DESTEKLİ YAPAY OMUR İSKELESİ TASARIMI**

### **5.1. Omurga Sistemi**

Çalışma kapsamında yapay kemik iskelesinden oluşturulan L4 kemiği, omurga sistemini oluşturan omurlardan bir tanesidir. Omurga, enseden başlayıp kuyruk sokumuna kadar devam eden, birbirine diskler ile bağlı olan 33 adet omur kemiğinden oluşmaktadır (Şekil 5.1). Bu omurların her birinin arkasında omuriliğin korunmasını sağlayan halka şeklinde bir yapı vardır ve 7 tanesi boyun, 12 tanesi sırt, 5 tanesi bel, 5 tanesi sağrı ve 4 tanesi kuyruk sokumu bölgesi omurudur. Beyine emir getiren

ve götüren, aynı zamanda vücut bölümleri arasındaki irtibatı sağlayan sinir dokuları omuriliği meydana getirir.



Şekil 5.1. Omurga Sistemi (Ahuja ve diğerleri, 2017)

Omurganın hasar görmesinde yumuşak doku zedelenmesi, omurilik yaralanması, omurga kırık ve çıkığı gibi durumlarla karşılaşılabilir. Hasarın derecesine göre tedavi şekli değişebilmektedir. Kırıkların %70'i bel ve sırt bölgesinde görülürken, yaklaşık %10'u boyun ve kalan kısmı da daha alt bölgelerde tespit edilmiştir. Omurganın kırılmasına sebep olacak en büyük etmen, üzerine dayanabileceğinden daha fazla yük binmesidir. Omurun öncelikle ön kısmının çökmesiyle kırık meydana gelir ancak, omurga üzerine binen yük miktarı arttıkça bu çökme durumu arka ve orta kısımlarda da görülebilmektedir. Bu durum kırık seviyesine göre felce dönüşebilmektedir. Kırılma durumu çoğunlukla tek bir omurda görülmektedir. Omurganın kırılma sebepleri

arasında trafik kazaları, spor kazaları, yüksekten düşme, silah yaralanmaları ve omurga tümörü gösterilebilmektedir.

Lumbar omurları olarak tanımlanan bel bölgesi omurları, L1'den başlayarak L5'e kadar devam eder (Şekil 5.2). Bu çalışmada, omurilikte yaygın olarak rahatsızlıklara sebep olan L4 kemiğinin onarımı ya da yeniden üretimi sürecinde kullanılan 3B baskı teknolojisi ile hücresel birim tasarımı, iskele yapısının oluşturulması, yapısal analiz ve üretim süreci ele alınmıştır.



Şekil 5.2. Bel omurları (URL 10)

## 5.2. Hücresel Birimlerin Tasarımı

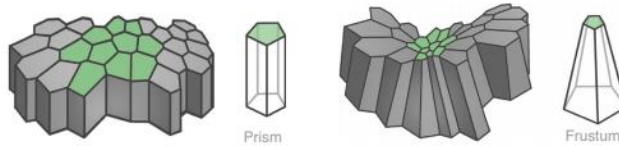
Doku mühendisliği kapsamında yapılan yapay kemik iskelesi üretimi çalışmalarında kullanılan aşağıdan yukarıya üretim yöntemlerinden biri hücresel birim tasarımıdır. Bu yöntemde, tasarlanan hücresel birimin periyodik olarak artacak şekilde yan yana eklenerek kemik iskele yapısını oluşturması gerekmektedir. İskele yapısını oluşturacak hücresel birim hem modüler olmalı hem de istenilen gözenekliliği sağlayabilmelidir.

Çalışmada ilk olarak hücresel birim tasarımında kullanılan CASTS yönteminden faydalanılarak üç farklı birim tasarlanmıştır. Farklı geometrilere sahip olan bu birimlerden iki tanesi biyomimetik tabanlıdır. Bu geometriler, scutoid, düzgün yirmiyüzlü (icosahedron) ve küptür. Tüm geometrilerin hücresel birimleri eş ölçekte hazırlanmıştır.

Elde edilen hücresel birimlerin farklı yönlere periyodik olarak arttırılmasıyla gözeneklilik oranları birbirinden farklı iskele yapıları oluşturulmuştur. Ardından, vücut üzerine gelen yükler referans alınarak elde edilen modellerin yapısal analizleri yapılmıştır. Son olarak, optimize edilen modellerin 3B yazıcı teknolojilerinden malzeme ekstrüzyonu ve malzeme püskürtme sistemleri ile baskısı alınmıştır.

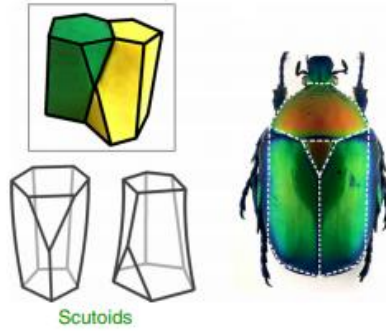
### 5.2.1. Scutoid Model

Yıllardır bilinen yassı, sütunlu ve küboid gibi hücrenin temel şekillerinin yanı sıra, araştırmacılar scutoid adı verilen yeni bir hücre şeklini keşfetmişlerdir. 2018 yılında İspanya'daki Sevilla ve Lehigh Üniversitesi'nde çalışan bilim adamları bu keşfi yayınlamışlardır (Chauhan, 2018). Keşif aşamasındaki scutoid, frustum adı verilen tepesi kesik prizmalara veya sütuna benzeyen prizmalara benzetilmiştir (Şekil 5.3) (Gómez-Gálvez ve diğerleri, 2018).



**Şekil 5.3.** Scutoid Şeklinin Benzetildiği Yapılar: a) Sütun Şeklindeki Prizma. b) Frustum Denilen Yapı (Gómez-Gálvez ve diğerleri, 2018)

Keşfedilen bu şeklin bir ucunun altıgen, diğer ucunun ise beşgen olduğu görülmüştür. Bu şeklin matematikte bir isminin olmadığı ve literatürde daha önce bahsedilmediği bildirilmiştir. Scutoid ismi, keşfedilen şeklin bazı böceklerin arka kısmındaki kalkan şeklindeki yapıya benzetilmesi sebebiyle verilmiştir (Şekil 5.4) (URL 7).

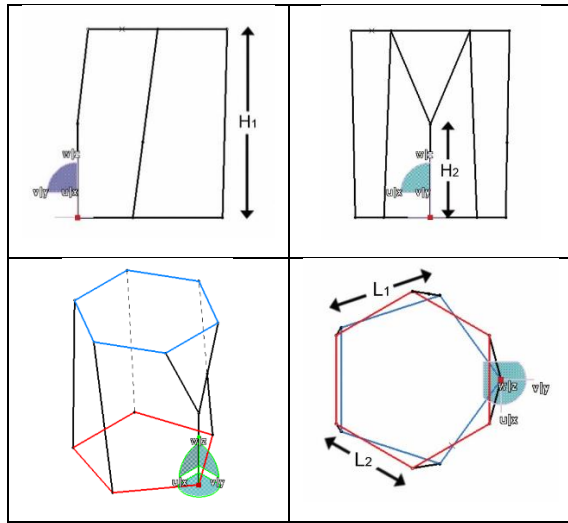


**Şekil 5.4.** Bazı Böceklerin Sırtındaki Üçgenimsi Yapıya Benzetilen Scutoid Şekli (Gómez-Gálvez ve diğerleri, 2018)

Lehigh Üniversitesi'ndeki bilim adamları, yapay organ geliştirme sürecinde dokuların verimli bir şekilde büyümesini sağlamak amacıyla hücre diziliminde doğadan ilham alınarak bu şeklin taklit edilebileceğini belirtmişlerdir (URL 7).

Bu çalışma kapsamında geliştirilen kemik dokusunu meydana getiren hücresel birimlerden birinin “scutoid” adı verilen bu şeklin olması uygun görülmüştür. Scutoid şekli öncelikle CATIA programının “Wireframe” bölümünde çizgisel olarak oluşturulmuş ve daha sonra “Part design” bölümünde katı model haline getirilmiştir (Şekil 5.5). Scutoitin temel ölçüleri, literatürde (Limmahakhun, Oloyede, Sitthiseripratip, Xiao ve Yan, 2017) yer alan iskele tasarımında esas

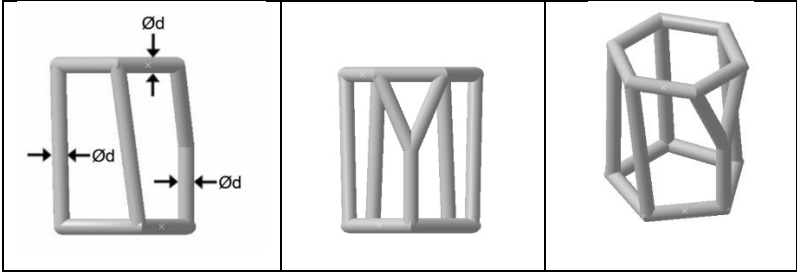
alınan hücre modellerinin ölçülerine göre oluşturulmuştur. Buna göre scutoitin taban geometrisini oluşturan ve bir kenarı 2 mm olan beşgen çizildikten sonra, beşgen kenarlarına teğet dairenin içine scutoitin tepe geometrisini oluşturan altıgen çizilmiştir (Şekil 5.5). Scutoitin yüksekliği düzgün beşgen ve altıgenin kenar uzunluğunun iki katı olarak belirlenmiştir.



**Şekil 5.5.** Scutoid Modelin Tel Kafes Görüntüsü (Yapının Üst Kısmını Oluşturan Düzgün Beşgenin Bir Kenarı  $L_1 = 2$  mm ve Yapının Alt Kısmını Oluşturan Düzgün Altıgenin Bir Kenarı  $L_2 = 1,701$  mm, Modelin Tam Yüksekliği  $H_1 = 4$  mm ve Üçgensel Bölgeyi Oluşturan Dikmenin Yüksekliği  $H_2 = 2$  mm)

Tel kafes olarak tasarlanan scutoid hüresel birim daha sonra katı model haline getirilmiştir. 3B modelleme aşamasında gerekli olan model ölçüleri literatür bilgilerinden (Limmahakhun, Oloyede, Sitthiseripra tip, Xiao ve Yan, 2017) ve kullanılan 3B yazıcıların nozul çapları esas alınarak oluşturulmuştur (Şekil 5.6). Burada esas olan payanda çapının

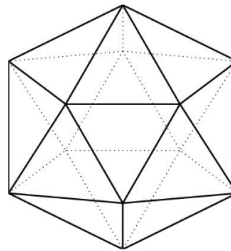
en az yazıcı nozul çapı kadar olmasıdır. Literatür incelendiği zaman da payanda çapının 400 ile 450 mikron arasında değiştiği görülmektedir (Germain, Fuentes, van Vuure, des Rieux ve Dupont-Gillain, 2018). Scutoid hüresel modelde bütün payanda çapları 400 mikron olarak belirlenmiştir.



Şekil 5.6. Scutoid Hüresel Birimin Katı Modeli (Payanda çapı  $\text{Ød} = 400 \mu\text{m}$ )

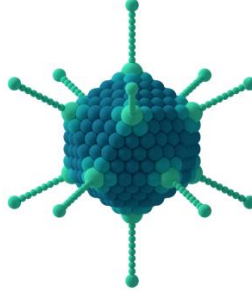
### 5.2.2. Düzgün yirmiyüzlü model

Icosahedron, yirmiyüzlü bir geometrik şekildir. Sonsuz sayıda icosahedron şeklinden en iyi bilineni, otuz tane kenar ve yirmi adet eşkenar üçgenden meydana gelen dışbükey şekildir (URL 8). Bu şekle düzgün yirmiyüzlü ismi verilir (Şekil 5.7).



Şekil 5.7. Düzgün yirmiyüzlü (Mugnolo ve Plümer, 2019)

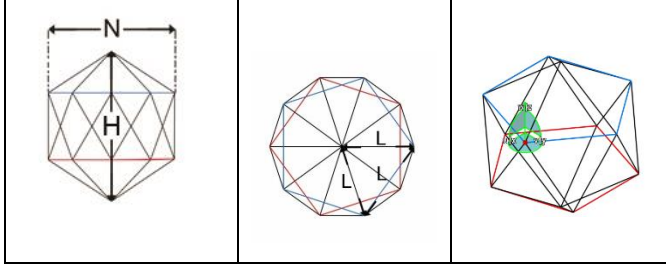
Kapsid adı verilen bir virüsün protein kabuğu, virüsün genetik malzemesini çevrelemektedir. Kapsidler yapılarına göre sınıflandırılır ve bunlardan çoğunluğu ikosahedral ve sarmal yapıdadır (Şekil 5.8) (URL 9).



**Şekil 5.8.** Bir Adenovirüsün İkosahedral Kapsidi (URL 9)

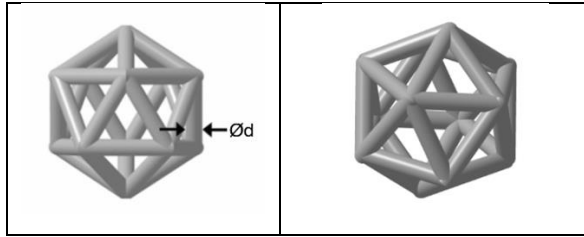
Bu çalışmada geliştirilecek olan doku iskelesinin hücresel birimlerinden birisi de düzgün yirmiyüzlü olarak seçilmiştir. Bu şeklin doğada da var olması ve periyodik olarak her yöne doğru arttırılabilmesi hücresel birim olarak seçilme sebeplerindedir. Düzgün yirmiyüzlü ile gözenek sayısı yüksek hücresel yapılar oluşturabilmek mümkündür. Düzgün yirmiyüzlü, ilk olarak CATIA programının “Wireframe” bölümünde çizgisel olarak oluşturulmuş ve daha sonra “Part design” bölümünde katı model haline getirilmiştir. Yirmiyüzlünün temel ölçüleri, literatürde (Limmahakhun, Oloyede, Sitthiseripratip, Xiao ve Yan, 2017) yer alan iskele tasarımında esas alınan hücre modellerinin ölçülerine göre oluşturulmuştur. Düzgün yirmiyüzlüler eşkenar üçgenlerden meydana gelir. Bu durumda

hücresel modeli oluşturan her bir kenar 2 mm olarak belirlenmiştir (Şekil 5.9).



**Şekil 5.9.** Yirmiyüzlü Modelin Tel Kafes Görüntüsü (Modelindeki Yapıyı Oluşturan Eşkenar Üçgenlerin Kenarı  $L = 2$  mm ve Modelin Yan Görüntüsündeki Toplam Yükseklik  $H = 3,804$  mm ve Genişlik  $N = 3,23$  mm)

Tel kafes tasarımın modellenmesi aşamasında gerekli olan model ölçüleri literatür bilgilerinden (Germain, Fuentes, van Vuure, des Rieux ve Dupont-Gillain, 2018) ve kullanılan 3B yazıcıların nozul çapları esas alınarak oluşturulmuştur (Şekil 5.10). Yirmiyüzlü hücresel modelde, scutoit modelde olduğu gibi bütün hücresel modeller için payanda çapı 400 mikron olarak belirlenmiştir.

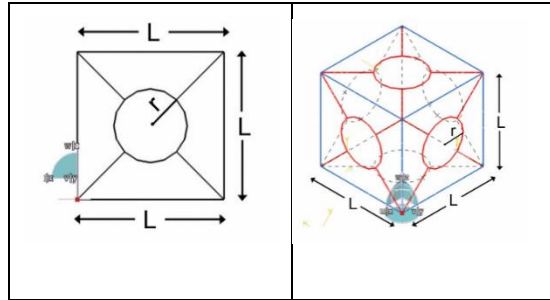


**Şekil 5.10.** Düzgün yirmiyüzlü hücresel birimin katı modeli (Payanda çapı  $\text{Ød} = 400$   $\mu\text{m}$ )

### 5.2.3. Kübik Model

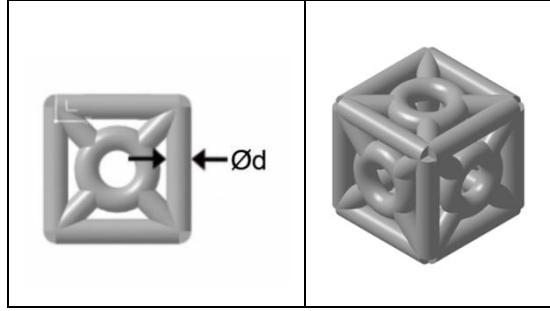
Bu çalışmada gerçekleştirilen yapı iskelesi tasarımında kullanılan hücresel birim şekillerinden birisi de küptür. CAD programlarında kolaylıkla modellenebilen küp şeklinin öncelikle kenarları CATIA programında çizilmiştir. Köşeleri birleştirilen kübik formun gerçek hücre yapısına benzerliğini arttırmak için merkez noktalarında dairesel form kullanılmıştır.

Kübik model, scutoid ve düzgün yirmiyüzlü birimlerde de olduğu gibi CATIA V5 R25 programının “Wireframe” bölümünde çizgisel olarak oluşturulmuş ve daha sonra “Part design” bölümünde katı model haline getirilmiştir. Kübik modelin temel ölçüleri, literatürde (Limmahakhun, Oloyede, Sitthiseripratip, Xiao ve Yan, 2017) yer alan iskele tasarımında esas alınan hücre modellerinin ölçülerine göre oluşturulmuştur. Bu durumda hücresel modeli oluşturan her bir kenar uzunluğu 2 mm olarak belirlenmiştir (Şekil 5.11). Kübik modelin gerçek hücre yapısına benzerliğini arttırmak için oluşturulan dairesel formun çapı 1 mm olarak belirlenmiştir.



Şekil 5.11. Kübik Modelin Tel Kafes Görüntüsü (Yapıdaki Temel Ölçülerden Birim Kenarı  $L = 2$  mm ve Model Ortasındaki Deliğin Yarıçapı  $r = 0,5$  mm)

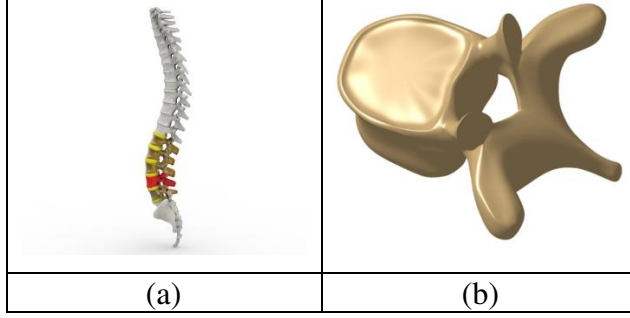
Tel kafes olarak tasarlanan kübik formdaki hücresel birim daha sonra katı model haline getirilmiştir. Tel kafes tasarımının modellenmesi aşamasında gerekli olan model ölçüleri literatür bilgilerinden (Germain, Fuentes, van Vuure, des Rieux ve Dupont-Gillain, 2018) ve kullanılacak 3B yazıcıların nozul çapları esas alınarak oluşturulmuştur (Şekil 5.12). Yirmiyüzlü hücresel modelde, scutoit modelde olduğu gibi bütün hücresel modeller için payanda çapı 400 mikron olarak belirlenmiştir.



**Şekil 5.12.** Kübik Hücresel Birimin Katı Modeli (Payanda çapı  $\text{Ød} = 400 \mu\text{m}$ )

### 5.3. Yapısal İskelelerin Oluşturulması

Bu çalışma kapsamında L4 kemiği üzerinde meydana gelebilecek ciddi hasarlarda kemiğin yeniden üretimi sürecine odaklanılmıştır. L4 kemiğinin 3B yapısı, omurga sistemine ait CT verilerinden elde edilmiştir (Şekil 5.13a). Elde edilen omurga kemiği verilerinden L4 kemiği alınmış ve CATIA ortamında gerekli düzenlemeler yapılarak son model elde edilmiştir (Şekil 5.13b).



**Şekil 5.13.** CT Taraması Sonucu Elde Edilen Omurga Sistemi Modeli: (a) Omurga Kemigi (b) L4 Kemigi

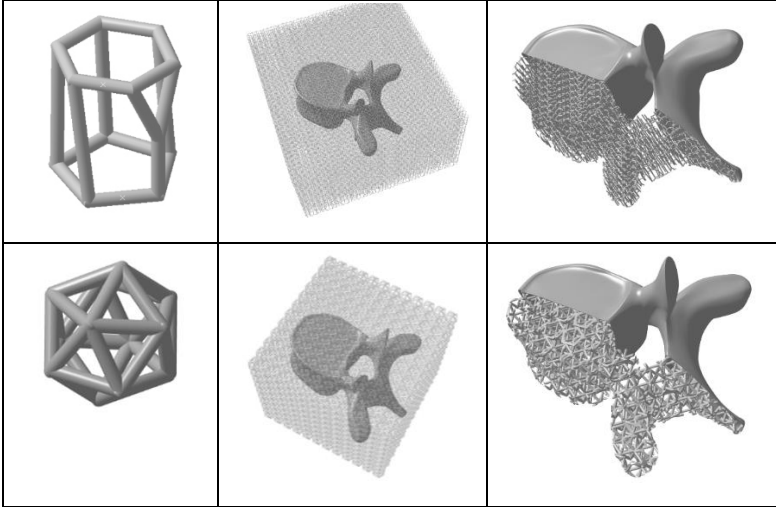
Kemik iskele tasarımı süreci dört ana işlem adımından oluşmaktadır (Şekil 5.14):

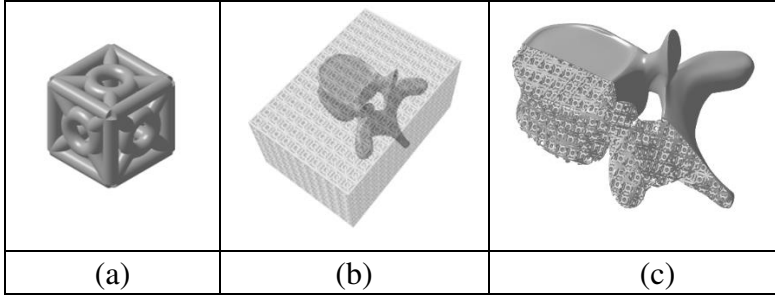
- Hücresel birimin tel kafes olarak tasarımı
- Tel kafes olarak tasarlanan hücresel birimin katı modelinin oluşturulması,
- Hücresel birim modellerinini  $x$ ,  $y$  ve  $z$  uzayında periyodik olarak arttırılması ile kemik iskele yapısının oluşturulması ve,
- İskele yapısının L4 kemik modelinden boolean operasyonları ile çıkarılması.



**Şekil 5.14.** Kemik İskelesi Tasarım Süreci

L4 kemiğinin 3B modelinin elde edilmesinden sonra tasarlanan üç farklı hücresel birimin periyodik olarak artırılması ile diktörtgenel formda iskele yapıları oluşturulmuştur. Bu iskele yapıları “boolean” operasyonları ile L4 kemiğine giydirilmiştir (Şekli 5.15).





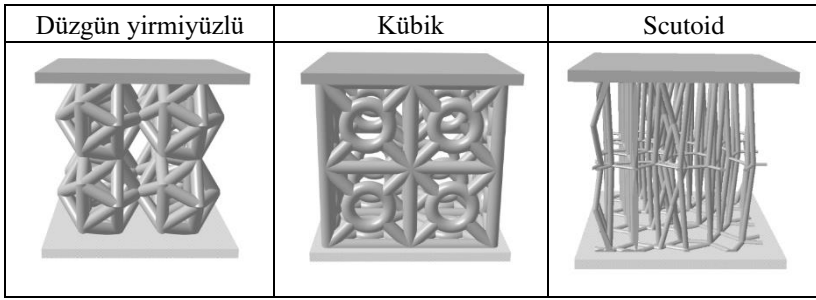
**Şekil 5.15.** L4 Kemiği, Yapay Kemik İskelesi Oluşturma İşlem Adımları: (a) Hücresel Birim Oluşturma. (b) Periyodik Olarak Çoğaltılan Hücresel Birimlerin L4 Kemik Modeline Giydirilmesi. (c) Boolean Operasyonu (Subtraction) İle Model Oluşturma

Hücresel birim oluşturma ve periyodik çoğaltma işlemleri CASTS sistemi kullanılarak yapılmıştır. Nihai kemik iskelesinin oluşturulması ise Boolean operasyonları ile gerçekleştirilmiştir.

## 6. KEMİK İSKELESİ YAPISAL ANALİZ SÜRECİ

Ürün tasarım ve geliştirme sürecinde, oluşturulan 3B model üzerinde gerekli analizler yapılarak olası problem veya karşılaşılabilecek bozulmalar üretim öncesinde tespit edilebilmektedir. Kullanılan sistem ve yapılar işlevini gerçekleştirme süresi boyunca çeşitli kuvvette yüklerle karşılaşmaktadır. Bu yüklerin etkisi ile oluşturulan modelde meydana gelebilecek bozulmaların önceden tespit edilebilmesi için statik analiz programlarından yararlanılmaktadır. Statik analizde, sistem üzerine gelen kuvvetin oluşturduğu etki anlık olarak analiz edilmektedir. Bu sebeple, statik analiz zamana bağlı bir süreci içermemektedir. Bilgisayar destekli mühendislik programları ile gerçekleştirilen statik analizler ile oluşturulan yapının dayanımı, gerilme değerleri ve güvenilirlik seviyesi belirlenebilmektedir.

Bu çalışmada oluşturulan üç farklı iskele yapısının üzerinde oluşan stres dağılımının belirlenebilmesi için ANSYS sonlu elemanlar yazılımı kullanılmıştır. CATIA programı ile elde edilen 3B katı model, ANSYS yazılımına aktarılmış ve “Mesh Generation” ile 3B çözüm ağı oluşturulmuştur. Oluşturulan modelde, kemik için çoğaltma yöntemi ile elde edilen tüm modeli yansıtmak ve analizin çözüm süresinin azaltmak için 2 cm boyutunda kübik modeller hazırlanmıştır. Şekil 6.1’de hazırlanan modellerin görselleri verilmiştir.



Şekil 6.1. Analiz Modellerinin 3B Görüntüsü

Sonlu elemanlar yöntemi, yapıyı sonlu sayıda küçük elemanlara bölüp sonsuz sayıdaki denklemler yerine sonlu sayıdaki denklemleri çözerek yapı hakkında bilgi edinmemizi sağlayan numerik bir yöntemdir. Bu nedenle kurulan çözüm ağı, hesaplama sonucu için hayati önem arz etmektedir. Kurulan sonlu elemanlar modelinde adaptive çözüm ağı uygulanmıştır. Bütünü oluşturan parçalarda kullanılan çözüm ağı büyüklükleri Tablo 6.1’de verilmiştir. Tablo 6.2’de ise yapısal analizde kullanılan malzemelerin elastisite modülü ve poisson oranları verilmiştir.

**Tablo 6.1.** Analiz Modelleri İçin Tüm Elemanların Eleman Sayısı

Geometri	Node Sayısı	Eleman Sayısı
Geometri-1 Yirmiyüzlü 2x2 cm	15515	2007
Geometri-2 kübik 2x2 cm	14861	2145
Geometri-3 scutoid 2x2 cm	17746	2302

**Tablo 6.2.** Sonlu Elemanlar Modelinde Kullanılan Malzeme Özellikleri

Malzeme	Young's Modulus (MPa)	Poisson's Ratio
ABSplus™ – P430	2320	0.35
PLA	3500	0.35
VerowhitePlus™ RGD 835	2500	0.38

Çalışma kapsamında üç farklı geometride hazırlanan hücresel birim tasarımı için üç farklı malzeme ile yapısal analiz sonuçları değerlendirilmiştir. İskele yapılarının üretiminde kullanılan VerowhitePlus™ RGD 835, ABSplus™-P430 ve PLA malzemelerinin özellikleri Tablo 6.3, 6.4 ve 6.5'te sırasıyla verilmiştir.

**Tablo 6.3.** Verowhiteplus fotopolimer reçine fiziksel ve mekanik özellikler

Mekanik özellikleri	Test metodu	English	Metric
Renk	Beyaz	Beyaz	Beyaz
Gerilme direnci AST	ASTM D638	8,350 psi	58 MPa
Kopma uzaması	ASTM D638	10% - 25%	10% - 25%
Esneklik Modülü	ASTM D638	362,500 psi	2,500 MPa
Bükülme mukavemeti	ASTM D790	13,500 psi	93 MPa
Eğilme Modülü	ASTM D790	392,500 psi	2,700 MPa
Izod Çentikli Etki	ASTM D256	0.47 ft-lb/in	25 J/m
Kıyı d sertliği	.	85 D	85 D
Isı sapma sıcaklığı	ASTM D648 @ 264 psi	118°F	48°C
	@ 66 psi	118°F	48°C

**Tablo 6.4.** PLA Fiziksel Ve Mekanik Özellikler

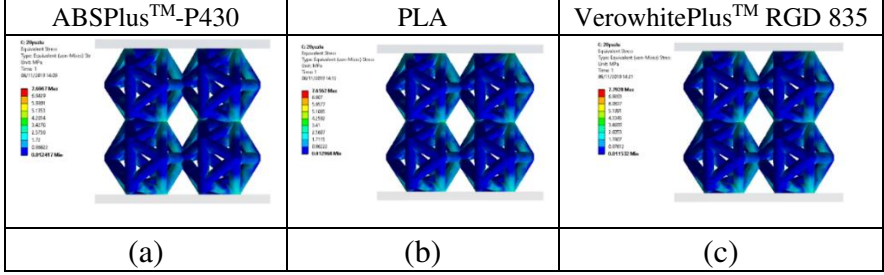
Fiziksel özellikleri	Test metodu	Değer
Spesifik yer çekimi	ASTM D1505	1.24 g/cm <sup>3</sup>
Mekanik özellikleri	Test metodu	Değer
Çekme dayanımı (akma sınırında)	ASTM D882	110Mpa
Uzama (kopmada)	ASTM D882	100 %
Gerilim modülleri	ASTM D882	3309 MPa
Spencer etkisi		2.5Joules
Termal özellikleri	Test metodu	Değer
Erime noktası	ASTM D3418	210+-6 °C

**Tablo 6.5.** Malzeme Ekstrüzyon Yönteminde Kullanılan Absplus<sup>tm</sup> – P430 Malzemesinin Özellikleri

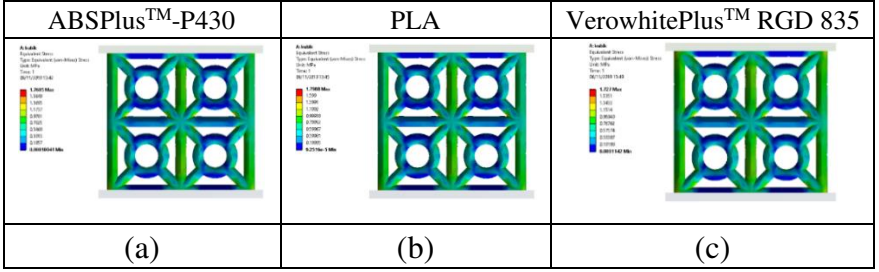
Mekanik özellikler	Test Method	English	Metric
		XZ Axis	XZ Axis
Gerilme direnci, en yüksek (Type 1, 0.125 "/min, 0.2 "/min)	ASTM D638	4,700 psi	33 MPa
Çekme mukavemeti, akma sınırı (Type 1, 0.125 "/min, 0.2 "/min)	ASTM D638	4,500 psi	31 MPa
Gerilim modülleri (Type 1, 0.125 "/min, 0.2 "/min)	ASTM D638	320,000 psi	2,200 MPa
Kopmada çekme uzaması (Type 1, 0.125 "/min, 0.2 "/min)	ASTM D638	6%	6%
Akma sınırındaki çekme uzaması (Type 1, 0.125 "/min, 0.2 "/min)	ASTM D638	2%	2%
İZOD Etki, çentikli (Meyhod A, 23°C)	ASTM D256	2.0 ft-lb/in	106 J/m

Üç farklı malzeme ve üç farklı geometrideki hücresel birim tasarımı ile toplam 12 farklı analiz sonucu elde edilmiştir. Analizi işlemlerinin tümünde, modelin üzerine 2x2 cm genişliğinde ve 3 mm kalınlığında plakalar yerleştirilmiş, uygulanan yüklerin model üzerinde homojen bir şekilde dağılması sağlanmıştır. Plaka üzerine tek yönde 10N dikey yük uygulanmış ve alt plaka üzerinden de tüm yönlerden sabitlemiştir.

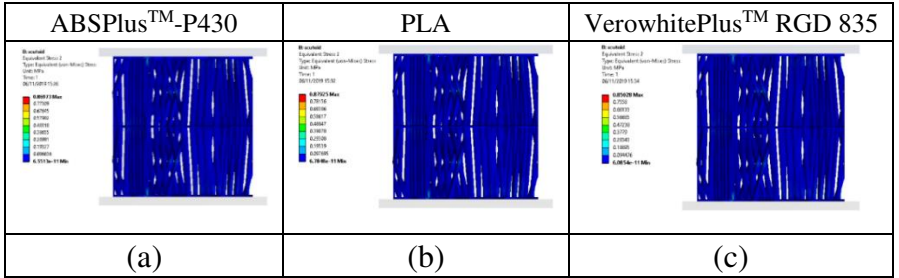
Şekil 6.2, Şekil 6.3 ve Şekil 6.4'te modeller için von Mises analiz sonuçları verilmiştir.



Şekil 6.2. Düzgün Yirmiyüzlü Model Von Mises Gerilim Dağılımları



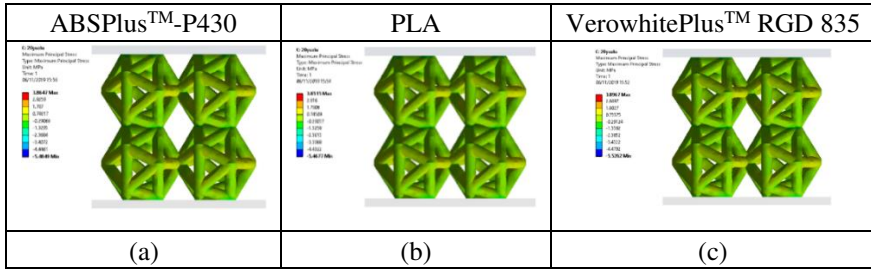
Şekil 6.3. Kübik Model Von Mises Gerilim Dağılımları



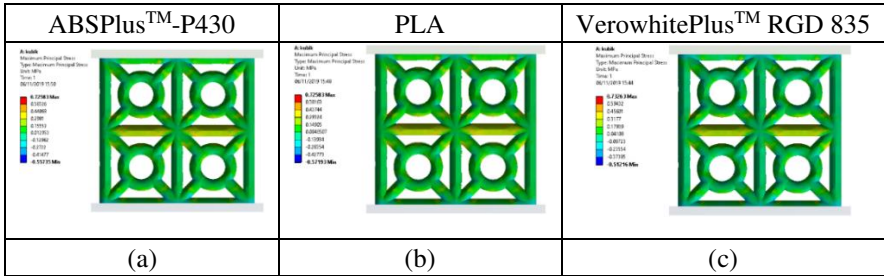
Şekil 6.4. Scutoid Model Von Mises Gerilim Dağılımları

Birim elemanın normallerinde oluşan gerilmelere asal gerilmeler ve yüzeylerde oluşan gerilmelere kayma gerilmesi denmektedir. Birim elemanı koordinat merkezinde döndürmeye başladığımızda gerilme değerleri değişmektedir. Kayma gerilmelerinin sıfır olduğu açıda

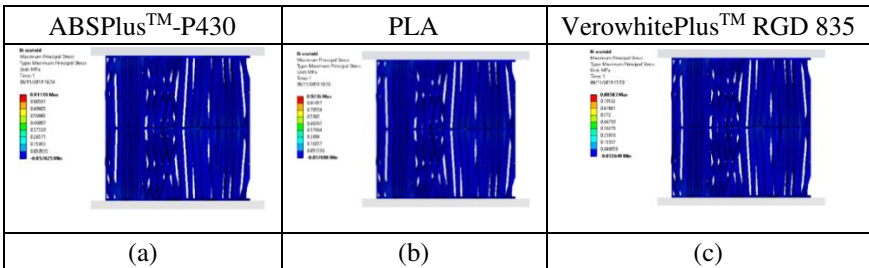
sadece normal gerilmeler kalır ve bu gerilmelere asal gerilmeler (principle stress) denilmektedir. 3 farklı model üzerinde oluşan en düşük asal gerilmeler incelendiğinde, PLA malzeme kullanılarak oluşturulan iskele yapılarında en düşük gerilmelerin olduğu tespit edilmiştir. Diğer taraftan en düşük asal gerilmelerin elde edildiği hüresel birimin ise scutoid olduğu belirlenmiştir (Şekil 6.5, Şekil 6.6 ve Şekil 6.7).



Şekil 6.5. Düzgün Yirmiyüzlü Model Maksimum Kalıcı Gerilim Dağılımları



Şekil 6.6. Kübik Model Maksimum Kalıcı Gerilim Dağılımları



Şekil 6.7. Scutoid Model Maksimum Kalıcı Gerilim Dağılımları

## 7. MALZEME VE YÖNTEM

### 7.1. Kullanılan Cihazlar

Doku mühendisliği uygulaması sürecinde yapısal iskele üretimi için kullanılacak olan 3B yazıcı teknolojileri, malzeme ekstrüzyon ve malzeme püskürtme sistemleridir. Bu çalışma için Gazi Üniversitesi Endüstriyel Tasarım Mühendisliği bölümündeki “Tersine Mühendislik ve Eklemeli İmalat Laboratuvarı” kullanılmıştır. 3B baskı sürecinde, laboratuvarında bulunan malzeme ekstrüzyonu sistemiyle çalışan uPrint® SE cihazı ve malzeme püskürtme sistemi ile çalışan Objet30 cihazı kullanılmıştır.

#### 7.1.1. Strateji Objekt30 cihazı

Objekt30 ile 3B baskı alma sürecinde öncelikle baskısı alınacak modelin dosya formatı STL olarak düzenlenmiştir. Bu işlemde model ve destek malzemesi olmak üzere iki tür malzeme kullanılmıştır. Bu malzemeler, reaktif monomer ve oligomerlerden oluşan reçinelerden yapılmıştır. Bu sistem ile baskı alma sürecinde aynı anda birkaç ürünün 3B baskısını almak mümkündür. Objekt30 cihazında baskısı alınacak olan tek bir model için maksimum boyutlar Tablo 7.1’de verilmiştir.

**Tablo 7.1.** Baskısı Alınacak Model İçin Maksimum Ölçü Değerleri

	Parlak Kaplamalı	Mat Kaplamalı
X eksen	294.00 mm (11,57 inç)	293.00 mm (11,53 inç)
Y eksen	192.00 mm (7,55 inç)	191.00 mm (7,52 inç)
Z eksen	148.60 mm (5,85 inç)	148.30 mm (5,83 inç)

Objet30 cihazı ile ince ayrıntılar ve hassas nesnelere üretmek için yüksek hız modunda, çoğu modelin üretilmesi için uygun olan 28 mikron katmanlarında baskı alınmaktadır. Draft modunda ise büyük modeller ve ilk tasarımları üretmek için uygun olan 36 mikron katmanlarında baskı alınmaktadır.

### 7.1.2. Stratasys uPrint® SE Cihazı

Bu çalışma kapsamında kullanılan bir diğer cihaz ise malzeme ekstrüzyonu sistemi ile çalışan uPrint® SE cihazıdır. Bu cihazın çalışma prensibinde, sıcaklık kontrollü bir nozzle vasıtasıyla filament halindeki ABSPlus – P430 malzemesi katman katman makine üretim tablasına serilir. Model tamamlandığında destek yapıları su-kimyasal karışımında kolaylıkla sökülebilmektedir. Cihazla ilgili teknik özellikler Tablo 7.2’de verilmiştir.

**Tablo 7.2.** uPrint® SE Cihazı Özellikleri

Üretim Boyutları	203 x 203 x 152 mm
Sistem Boyutları	914 x 686 x 1041 mm
Malzeme Seçenekleri	ABSplus
Destek Yapısı	SR-30 çözünebilir destek yapısı
Malzeme Yüklenmesi	2 Kartuş
Katman Kalınlığı	0,254 mm - 0,330 mm

uPrint SE, maksimum 203 x 152 x 152 mm (8 x 6 x 6 inç) boyutunda bir parça oluşturmaktadır. Her bir malzeme taşıyıcısı 688 cm<sup>3</sup> kullanılabilir malzeme içermektedir ve bu miktar yeniden yükleme yapmadan yaklaşık 67 saat boyunca sürekli olarak inşa etmek için yeterlidir. uPrint SE cihazının katman kalınlığı 0,254 mm’dir (Tablo 7.5).

## 7.2. 3B Yazıcı Malzemeleri

Çalışma kapsamında tasarlanan L4 kemik iskelelerinin analiz ve üretim süreçlerinde kemik iskele üretimi çalışmalarında yaygın olarak kullanılan PLA, ABS ve fotopolimer reçine malzemeleri dikkate alınmıştır.

### 7.2.1. Polilaktik Asit

PLA plastik veya polilaktik asit, genellikle bir hammadde olarak mısır nişastasını kullanan bitkisel bazlı bir plastik malzemedir. 3B baskıda kullanılan birincil doğal hammaddedir. PLA, yenilenebilir hammaddelerden oluşan tamamen biyobozunur bir termoplastik polimerdir. PLA bu özellikleri sebebiyle doku mühendisliği uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada kullanılacak olan PLA malzemenin kimyasal ve mekanik özellikleri Tablo 7.3'te verilmiştir.

**Tablo 7.3.** PLA Fiziksel ve Mekanik Özellikler

Fiziksel Özellikler	Test Yöntemi	Değer
Özgül ağırlık	ASTM D 1505	1.24 g/cm <sup>3</sup>
Mekanik Özellikler		
Gerilme direnci (Akmada)	ASTM D882	110 MPa
Kopma uzaması	ASTM D882	100 %
Elastiklik modülü (Tensile modulus)	ASTM D882	3309 MPa
Termal Özellikler		
Erime noktası	ASTM D3418	210 +- 6°C

## 7.2.2 Akrilonitril Bütadien Stiren

ABS malzemesi, sertliği, darbelere dayanıklılığı ve esnekliği nedeniyle 3B baskı uygulamalarında tercih edilmektedir. Bu özelliklerinin yanında yüksek sıcaklıkta baskı işlemini yapabilen ABS malzemeler düşük esnekliğe sahiptir. Çok çeşitli alanda 3B baskı süreçlerinde kullanılan ABS malzemeler doku mühendisliği uygulamalarında da tercih edilmektedir (Macdonald ve diğerleri, 2016; De lastra ve diğerleri, 2018; Rosenzweig ve diğerleri, 2015; Ling ve diğerleri, 2012). Bu çalışmada kullanılan ABSPlus – P430 malzemesi Stratasys firması tarafından üretilmektedir. Malzemenin kimyasal ve mekanik özellikleri Tablo 7.4’te verilmiştir.

**Tablo 7.4.** ABSPlus – P430 Fiziksel ve Mekanik Özellikler

<b>Fiziksel Özellikler</b>	<b>Test Yöntemi</b>	<b>Değer</b>
Özgöl ağırlık	ASTM D 792	1.04 g/cm <sup>3</sup>
<b>Mekanik Özellikler</b>		
Gerilme(Tensile) direnci (Akmada)	ASTM D638	31 MPa
Kopma uzaması	ASTM D638	6 %
Elastikiyet modülü (Tensile modulus)	ASTM D638	2200 MPa

## 7.2.3. Fotopolimer Reçine

Fotopolimer reçine ışıkla aktive olan ve genellikle elektromanyetik spektrumun ultraviyole veya görünür bölgesinde ışığa maruz kaldığında özelliklerini değiştiren bir polimerdir (Crivello ve Reichmanis, 2014). Fotopolimer reçinenin ışığa maruz kaldığında sertleşme özelliği 3B yazdırma süreçlerinde kullanılmasında önemli bir faktördür. Bu çalışmada kullanılan VeroWhitePlus fotopolimer reçine

malzemesi Stratasys firması tarafından üretilmektedir. VeroWhite Plus malzeme ile çok ince kalınlıkta (z doğrultusunda 30 mikron) ve yüksek çözünürlüklü katmanlar elde etmek mümkündür. VeroWhitePlus malzeme akrilik monomer, akrilik oligomer ve  $Ti_2O$  gibi doku mühendiliği uygulamalarında kullanılan malzemelerden oluşmaktadır. Malzemenin fiziksel ve mekanik özellikleri Tablo 7.5'te verilmiştir.

**Tablo 7.5.** VeroWhitePlus Fiziksel ve mekanik özellikler

<b>Fiziksel Özellikler</b>	<b>Test Yöntemi</b>	<b>Değer</b>
Özgül ağırlık	ASTM D 792	1.04 g/cm <sup>3</sup>
<b>Mekanik Özellikler</b>		
Gerilme(Tensile) direnci (Akmada)	ASTM D638	49.8 MPa
Kopma uzaması	ASTM D638	20 %
Elastikiyet modülü (Tensile modulus)	ASTM D638	2495 MPa

## 8. OMUR İSKELESİNİN ÜRETİM SÜRECİ

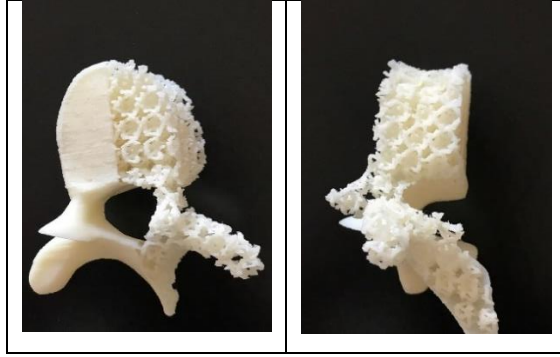
### 8.1. Kemik İskelesi Üretim Süreci

Tasarlanan kemik iskelelerinin iki farklı 3B baskı teknolojisi ile üretim sürecine ilk olarak uPrint® SE cihazı ile başlanmıştır. Malzeme ekstrüzyonu sistemi ile omur kemiği iskelesi üretiminde PLA malzemesinin kullanımı planlanmıştır ancak, uPrint® SE cihazı ile sadece ABS malzeme ile baskı alımı mümkündür ve PLA malzeme ile kemik iskelesi üretiminde destek malzemenin çözümünde sorun yaşanmaktadır. Bu sebeple bilgisayar ortamında 3B modeli elde edilen iskele tasarımlarının bu yöntemle üretiminin sonuçlarını gözlemlemek amacıyla ABS malzeme ile 3B baskı işlemi gerçekleştirilmiştir.

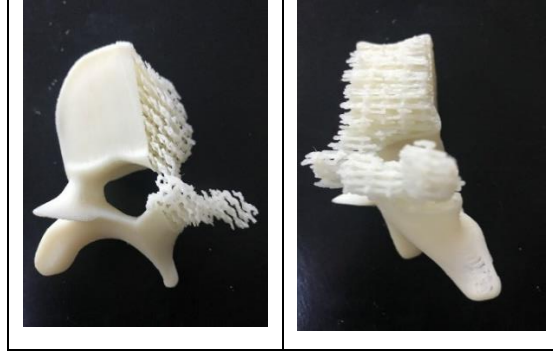
### 8.1.1. uPrint® SE Cihazı İle Üretim

İşleme ilk olarak uPrint® SE cihazı ile birlikte kullanılan CatalystEX yazılımına iskele modellerinin STL uzantılı dosyalarının gönderimi ile başlanmıştır. Katman kalınlığı 0,254 mm olarak alınmıştır. Sıvılaştırma kafalarının ısınmasından sonra destek malzeme ve üretim malzemesi olan ABSPlus – P430 ile iskele modeli oluşturulmaya başlanmıştır.

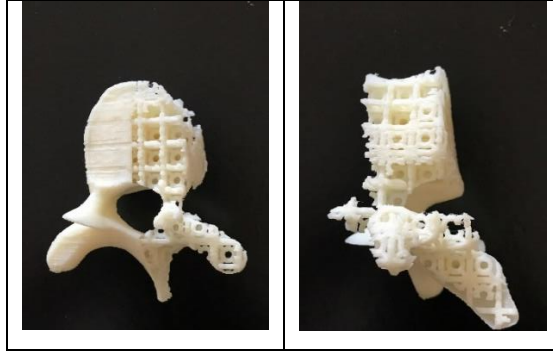
Üretim sürecinde kemik iskelesi modelini çevreleyen destek malzemeyi temizlemek adına elde edilen model, 70 °C sıcaklığındaki bir kimyasal çözücü içerisinde yaklaşık olarak 4-5 saat süresince bekletilmiştir. Destek malzeme temizlendikten sonra iskele modeli “water jet” içerisinde tazyikli su ile yıkanmıştır. İşlem sonucunda elde edilen 3B baskı görüntüleri Resim 8.1 - 8.3’te verilmiştir.



**Resim 8.1.** 3B Baskısı Alınan Yirmiyüzlü Modelin Nihai Görüntüleri



**Resim 8.2.** 3B Baskısı Alınan Scutoid Modelin Nihai Görüntüleri



**Resim 8.3.** 3B Baskısı alınan kübik modelin nihai görüntüleri

### 8.1.2. Objet30 Cihazı İle Üretim

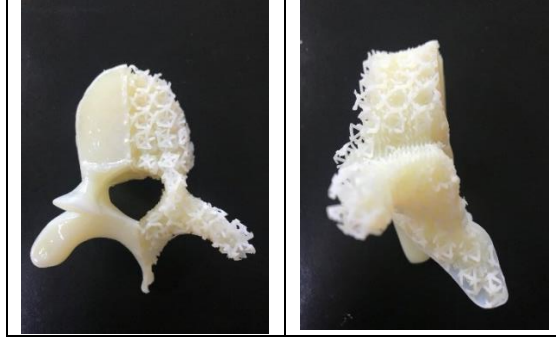
Objet30 cihazı ile üretim sürecinde kullanılan sıvı haldeki fotopolimer reçine malzemesinin içeriği akrilik monomer, akrilik oligomer ve  $Ti_2O$  gibi malzemelerden oluşmaktadır. Kullanılan destek malzemesi ise akrilik asit ve 2-hidroksietil esterden oluşmaktadır.

Objet30 cihazı ile 3B baskı işlemine ilk olarak Objet Studio yazılımına baskısı alınacak modelin aktarılması ile başlanmıştır. Baskı özelliği

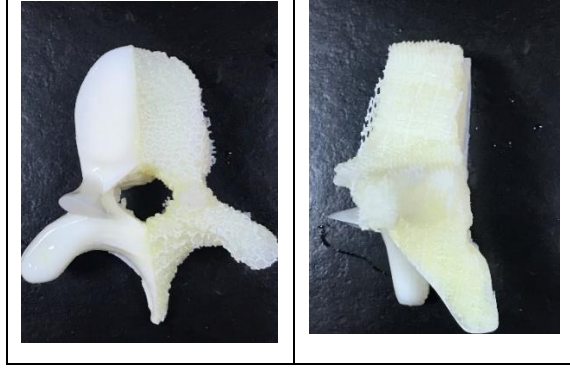
yüksek kalite olarak seçilmiş ve oryantasyonun otomatik olarak ayarlanmasından sonra iskele tasarımları baskıya gönderilmiştir.

Baskısı alınan modelin etrafını çevreleyen destek malzemenin çözülmesi için malzeme ekstrüzyon yönteminde de uygulandığı gibi iskele modeli kimyasal çözücü içerisinde bekletilmiştir. İskele modeli, kimyasal çözücünün bulunduğu cihazda yaklaşık 50°C’de düzenli aralıklarla kontrol edilerek bekletilmiştir. İşlemin tamamlanmasından sonra modeller tazyikli suyla yıkanmıştır.

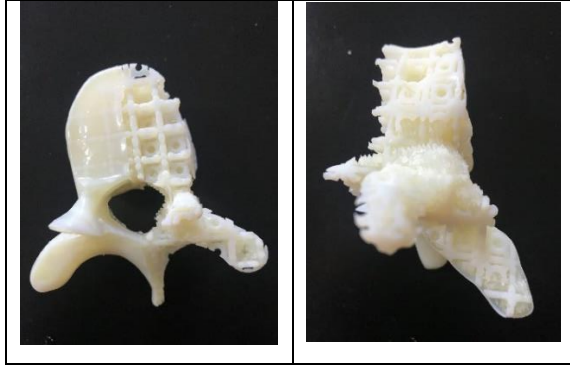
Destek malzemenin modelden ayrılmasından sonra elde edilen 3B baskı modellerinin nihai görüntüleri Resim 8.4 – 8.6’da verilmiştir.



**Resim 8.4.** 3B Baskısı Alınan Yirmiyüzlü Modelin Nihai Görüntüleri



**Resim 8.5.** 3B Baskısı Alınan Scutoid Modelin Nihai Görüntüleri



**Resim 8.6.** 3B Baskısı Alınan Kübik Modelin Nihai Görüntüleri

## 9. SONUÇ VE DEĞERLENDİRMELER

Bu çalışmada, doku mühendisliği uygulamalarında sağladığı avantajlar sebebiyle kullanımı giderek artan 3B yazıcı teknolojileri ile kemik iskelesi üretim süreci ele alınmıştır. Çalışma kapsamında üç farklı hücresel birim tasarlanmıştır. Bu hücresel birimlerden biri, epitel doku hücrelerinde var olan ve yeni keşfedilen bir geometrik form olan scutoid iken, düzgün yirmiyüzlü diğer biyomimetik tabanlı formdur. Düzgün yirmiyüzlünün yapısı kapsid adı verilen bir virüsün protein kabuğu ile benzeşmektedir. Son olarak ise kübik yapıda bir hücresel birim tasarlanmıştır. Bu kübik yapının merkezinden, var olan hücre yapısına benzetmek amacıyla, dairesel formda delikler açılmıştır. Tasarlanan üç farklı hücresel birim periyodik olarak farklı yönlere doğru arttırılarak iskele yapıları elde edilmiştir. Daha sonra, bu çalışma kapsamında yeniden üretimi amaçlanan L4 kemiğinin 3B modeli CT verilerinden elde edilerek, hazırlanan iskele yapıları içinden “boolean” operasyonları ile çıkarılmıştır. Farklı hücresel birimlerle meydana getirilen üç farklı L4 kemiği iskelelerinin gözeneklilik oranları karşılaştırılmıştır. Hücresel birimler ile yapısal iskelelerin oluşturulmasından sonraki adımda bu iskelelerin üretimi ve naklinden sonraki damarlanma süreci işlemin başarılı olması adına çok önemlidir. Damarlanmanın sağlanmasının ilk koşullarından birisi de gözeneklilik oranıdır. Yüksek gözeneklilik ve büyük gözenekler ameliyat sonrası kemik büyümesini ve implantın kemik bütünleşmesini arttırmaktadır. Gözenekliliği düşük implantların verimli bir etki gösterdiğine dair herhangi bir sonuç bulunmamaktadır.

## 9.1. Yapısal İskelelerin Gözeneklilik Açısından Değerlendirilmesi

Oluşturulan üç farklı iskele yapılarının gözeneklilik oranlarının tespiti için öncelikle tasarlanan hücresel birimlerin tam dolu, katı bir model halinde iken var olan hacimleri belirlenmiştir. Daha sonra oluşturulan gözenekli birimlerin hacimleri belirlenerek gözeneklilik oranı elde edilmiştir. Gözeneklilik yüzdesi, yığın hacim (bulk volume – VB) ve iskele hacmi (skeletal volume - VSk) ölçümlerinden, toplam gözeneklilik (total porosity – VPt) denkleminden belirlenebilmektedir (Eşitlik 1 ve 2) (Webb, 2001).

$$VPt = VB - VSk \quad (1)$$

$$\% \text{ Porosity} = \varphi = (VPt/VB) \times 100\% \quad (2)$$

Eşitlik 1 ve 2’de verilen denklemler kullanılarak hesaplanan üç farklı hücresel birimin gözeneklilik oranları Tablo 9.1’de verilmiştir.

**Tablo 9.1.** Tasarlanan Hücresel Birimlerin Tasarım Parametreleri

Hücresel birim modeli	Payanda (strut) ölçüsü (Ød)	Birim kenar ölçüsü (L)	Gözeneklilik yüzdesi (φ)
Kübik	400 µm	2 mm	%50
Düzgün yirmiyüzlü	400 µm	2 mm	%62
Scutoid	400 µm	2 mm	%81

Hücresel birimlerin tasarım sürecinde üretim aşaması da göz önünde bulundurularak nozul çapına göre her bir birimin payanda ölçüsü 400 mikron olarak modellenmiştir. Birimlerin kenar uzunluğu (2 mm), üç hücresel birim için de eşit alınmıştır. Aynı payanda ve kenar ölçüsüne sahip bu üç farklı hücresel birim tasarımından kübik formdaki modelin

verilen denkleme göre gözeneklilik oranı %50, düzgün yirmiyüzlü modelinin gözeneklilik oranı %62 ve son olarak scutoid modelin gözeneklilik oranı %82 olarak tespit edilmiştir.

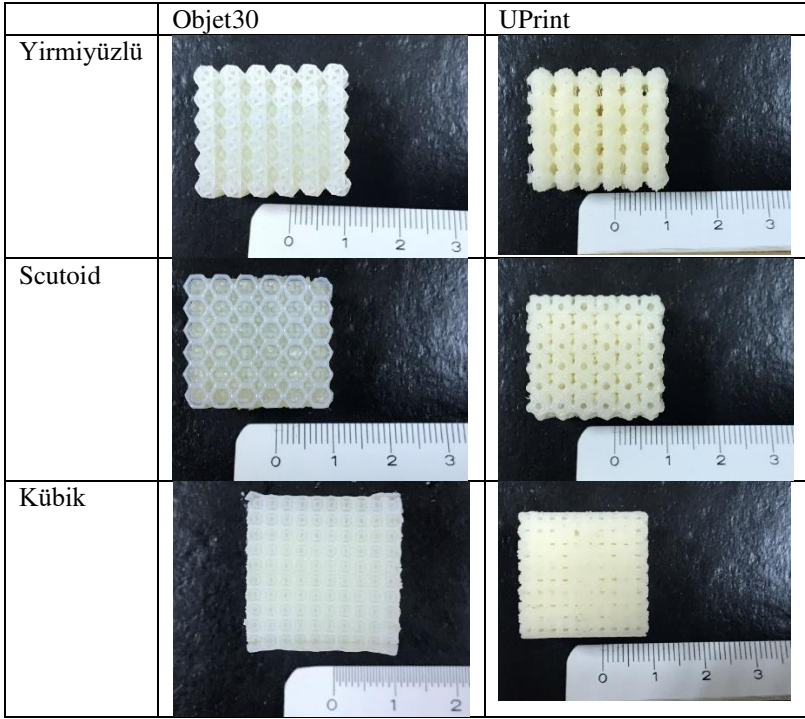
Scutoid modelin tasarımı sürecinde, epitel dokuda var olan bir form olması sebebiyle yapay kemik iskelesi üretiminde kullanılmasının olumlu sonuç vereceği düşünülmüştür. Elde edilen gözenek oranı sonuçları da bu durumu desteklemiş ve en yüksek gözenek oranına sahip model scutoid olmuştur.

## **9.2. Yapısal İskelelerin 3B Baskı Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

Oluşturulan iskele yapılarının iki farklı 3B yazıcı teknolojisi ve üç farklı malzeme ile üretimi planlanmıştır. Bu teknolojiler malzeme ekstrüzyonu ve malzeme püskürtme yöntemleridir. Malzeme püskürtme yöntemi için Objet30 cihazı ile birlikte VerowhitePlus™ RGD 835 malzemesi kullanılmıştır. Malzeme ekstrüzyonu yöntemi için laboratuvarında uPrint SE ve 3D ROKIT olmak üzere iki farklı cihaz bulunmaktadır. uPrint SE cihazı ile ABS malzeme ile kemik iskelelerinin 3B baskısı alınmıştır. 3D ROKIT cihazıyla ise PLA malzemesi ile baskı alınabilmektedir ancak bu cihazda kullanılan destek malzemenin kimyasal çözücü içerisinde ayrışmaması iskele üretiminde problem oluşturmuştur. İskele yapılarının oldukça karmaşık geometrilere sahip olması, 3B yazıcı teknolojileri ile üretim sürecinde modeli çevreleyen ve oldukça fazla destek malzeme kullanılmasını gerektirmektedir. 3D ROKIT cihazı ile destek

malzemenin sadece el ile ayrılabilmesi, destek malzemesinin kimyasal çözelti ile ayrışmaması PLA malzeme ile kemik iskelesi üretimi sürecinin olumsuz sonuçlanmasına sebep olmuştur.

Hücrel birimlerin farklı 3B yazıcı teknolojileri ile üretim sürelerinin kıyaslanabilmesi adına kübik formdaki 1:1 ölçekli iskeleleri oluşturulmuş ve iki farklı yazıcı teknolojisini ile üretilmiştir (Resim 9.1).



**Resim 9.1.** Kübik Formda 1:1 Baskısı Alınan Kemik İskeleleri

Kübik formda üretilen iskelelerin üretim teknolojisi, üretim süresi ve kullanılan üretim ve destek malzemesi miktarlarının karşılaştırması Tablo 9.2’de verilmiştir.

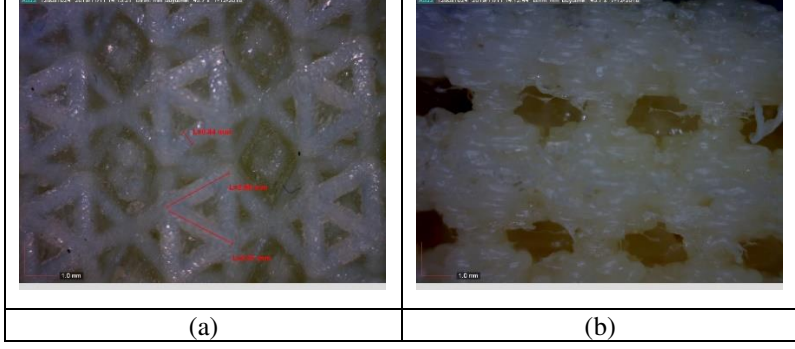
**Tablo 9.2.** Yapısal İskelelerin 3B Baskı Sonuçlarının Karşılaştırılması

Hüresel birim modeli	Kübik	Düzgün yirmiyüzlü	Scutoid
Objet30 ile üretim süresi	4 saat 25 dakika	4 saat 23 dakika	4 saat 14 dakika
uPrint SE ile üretim süresi	4 saat 27 dakika	4 saat 14 dakika	8 saat 11 dakika
Objet30 ile kullanılan üretim malzemesi miktarı	9 cm <sup>3</sup>	7 cm <sup>3</sup>	6 cm <sup>3</sup>
uPrint SE ile kullanılan üretim malzemesi miktarı	6,06 cm <sup>3</sup>	4,26 cm <sup>3</sup>	7,86 cm <sup>3</sup>
Objet30 ile kullanılan destek malzeme miktarı	15 cm <sup>3</sup>	17 cm <sup>3</sup>	16 cm <sup>3</sup>
uPrint SE ile kullanılan destek malzeme miktarı	4,26 cm <sup>3</sup>	5,73 cm <sup>3</sup>	8,68 cm <sup>3</sup>

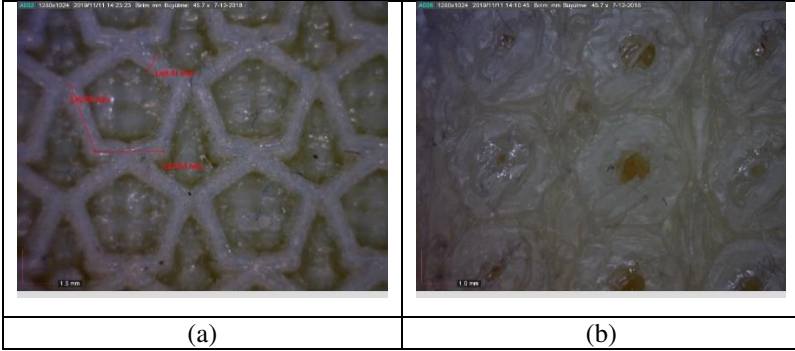
Tablo 9.2'den elde edilen sonuçlara göre kübik ve düzgün yirmiyüzlü kemik iskele yapılarının her iki 3B yazıcı teknolojisiyle de yakın sürelerde üretimi gerçekleştirildiği görülmüştür. Scutoid yapıdaki iskelenin ise uPrint cihazı ile daha uzun sürede üretim gerçekleştirme sebebinin kullanılan üretim ve destek malzemesi miktarının diğer modellerden daha fazla olması ve geometrisinin daha karmaşık olmasından kaynaklandığı yorumlanmıştır. Objct30 cihazı ile baskı alımı sürecinde daha fazla malzeme kullanıldığı, özellikle kullanılan destek malzeme miktarının uPrint SE cihazı ile üretimde kullanılan destek malzeme miktarının iki katından fazla olduğu tespit edilmiştir.

Kübik formda üretilen üç farklı iskele tasarımının Dinocapture 2 mikroskobu ile görüntüleri çekilmiştir. Kübik yapıdaki düzgün

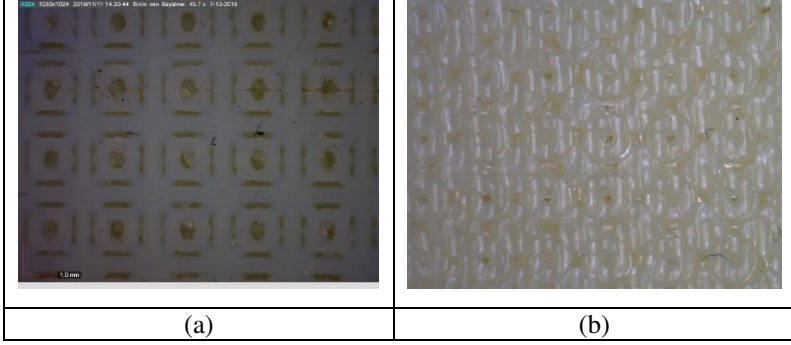
yirmiyüzlü, scutoid ve kübik modelin mikroskop görüntüleri sırası ile Resim 9.3 - 9.5'te verilmiştir.



**Resim 9.3.** Yirmiyüzlü Modelin 3B Baskısı: (a) Objek Printer ile 3B Baskı. (b) Uprintse İle 3B Baskı



**Resim 9.4.** Scutoid Modelin 3B Baskısı: (a) Objek Printer ile 3B Baskı. (b) Uprintse İle 3B Baskı



**Resim 9.5.** Kübik Modelin 3B Baskısı: (a) Objct Printer ile 3B Baskı. (b) Uprintse İle 3B Baskı

Görüntülerden elde edilen sonuçlara göre Objct30 cihazı ile 3B baskısı alınan iskelelerin baskı kalitesinin uPrint SE cihazı ile alınan baskılardan çok daha iyi olduğu gözlemlenmiştir. uPrint SE cihazı ile üretilen modellerin formu mikroskop görüntülerinin net olarak elde edilemezken, Objct30 cihazı ile üretilen iskelelerin geometrisi incelenebilmektedir. Ayrıca Objct30 cihazı ile üretilen iskelelerin ölçüleri CAD model verisi ile kıyaslandığında büyük farklılıklar gözlemlenmemiştir.

### **9.3. Yapısal İskelelerin Analiz Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

Sünek ve izotropik olarak kabul edilen üç farklı malzemeden üretilmiş modellerin tek eksenli çekme testinin doğrulanması amacıyla yapılan sonlu elemanlar analizinde, malzeme plastik şekil değiştirmeye kadar elastik olarak şekil değiştirir. Ardından akma başlar, boyun verme gerçekleşir ve son olarak kopar. Elde edilen bu akma noktası, akma dayanımı olarak ifade edilir ve şekil değiştirme enerjisi ile doğrudan

orantılıdır. Von Mises gerilmesi de, malzemenin şeklinin değiştirilmesi için gerekli olan enerjinin yoğunluğunun belirlenmesi açısından kritiktir. Şekil 6.2 - 6.4'te elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, şekil değiştirme direncinin en yüksek çıktığı geometri, scutoid olarak belirlenmiştir. Bunun nedeni olarak, birim elemana düşen dikey eksendeki dirseklerin çok olması görülmektedir. Ardından yirmiyüzlü ve kübik modeller gelmektedir. Von mises gerilmesinin yüksek olması, o parçanın plastik deformasyonu için gerekli olan enerjinin daha fazla olacağı anlamına gelmektedir. Malzeme olarak incelediğimizde, PLA malzemesinin ABSPlus™-P430 ve VerowhitePlus™ RGD 835 malzemesine göre daha fazla dayanım sergilediği belirlenmiştir.

Sünek malzemelerden bir diğer konu kayma gerilmesi ve kalıcı gerilmelerdir. Birim elemanın normallerinde oluşan gerilmelere asal gerilmeler ve yüzeylerde oluşan gerilmelerde kayma gerilmesi denmektedir. Birim elemanı koordinat merkezinde döndürmeye başladığımızda gerilme değerleri değişmektedir. Kayma gerilmelerinin sıfır olduğu açıda sadece normal gerilmeler kalır ve bu gerilmelere asal gerilmeler (principle stress) denmektedir. 3 farklı model üzerinde oluşan en düşük asal gerilmeler incelendiğinde, PLA malzeme kullanılarak oluşturulan modellerde en düşük gerilmelerin olduğu tespit edilmiştir. Diğer taraftan en düşük asal gerilmelerin elde edildiği model ise scutoid olduğu belirlenmiştir (Şekil 6.7).

Elde edilen sonuçlar ışığında, kuvvet eksenine paralel olarak birim alana düşen eleman sayısı dikkate alınarak en ideal geometrinin scutoid olduğu saptanmıştır. Scutoid geometrisi, dünya üzerinde doğal olarak

bulunan bir geometridir. Doğa üzerinde her yapı, üzerine gelen yüklere göre şekil almaktadır. Yirmiyüzlü ve kübik modelleri, scutoid modeli kadar yapısal dayanım sergileyememişlerdir. Von mises ve asal gerilme sonuçlarında görüldüğü gibi, scutoid üzerine gelen yüklerin daha eşit bir şekilde gövdeye yayıldığı belirlenmiştir. Statik sonlu elemanlar analizlerinde, geometrinin dışında bir diğer veride malzemenin elastisite modulüdür. Malzemenin şekil değiştirme prensibinin veren Hooke kanunu ile açıklanan bu değer, sertlik ifadesidir. Malzemenin sert veya yumuşak olduğunu anlamak için elastisite modülünü (young's module) incelemek gerekmektedir. Bu değer ne kadar yüksekse malzeme o kadar sert ve dayanıklıdır. Bunun sonucu olarak, PLA malzemesinin elastisite modülü, ABSPlus™-P430 ve VerowhitePlus™ RGD 835 malzemelerine göre yüksek olduğundan dolayı, en yüksek dayanım değerleri elde edilmiştir. Bu noktada malzeme seçimi için önemli bir kriter olmakla beraber kayma gerilmesi ve kırılma direnci de ayrıca değerlendirilmelidir.

Yapay kemik iskelelerinin tasarımı, sonlu elemanlar analizi ve 3B baskı sürecini ele alındığı bu çalışmada aşağıda verilen nihai sonuçlara ulaşılmıştır;

- Yapılan çalışmada, biyomimetik yaklaşım kullanılarak ilk defa scutoid ve düzgün yirmi yüzlü formları kemik iskelesi tasarımı ve üretiminde kullanılmıştır
- Çalışma kapsamında, daha önce benzer çalışmalarda kullanılan kübik form tekrar yorumlanarak yeni bir hücresel birim tasarlanarak kemik iskelesi üretiminde kullanılmıştır.

- Çalışma kapsamında geliştirilen hücresel birimlerden oluşturulan kemik iskeleleri L4 kemiğine uygulanmıştır. L4 kemiğine yapılan bu uygulama alanda ilk olma özelliğine sahiptir.
- L4 kemik verisine ulaşmak için CT verileri kullanılmıştır.
- Hücresel birimlerin tasarımında CASTS sistemi kullanılmıştır. Çalışmada L4 kemiğinin yapay olarak tasarımı, L4 kemiği modelinden kemik iskelesinin boolean operasyonu ile çıkartılması yolu ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamında yapılan literatür araştırması sonuçlarına göre kapalı yüzey modelleme yaklaşımında kullanılan “boolean” operasyonu ilk defa CASTS sisteminde denenmiş ve olumlu sonuç vermiştir.
- Çalışmada üç farklı hücresel birim geliştirilmiştir. Bu birimlerden oluşturulmuş üç farklı iskele yapısı, iki farklı 3B baskı yöntemi ve üretim malzemesi ile imal edilmiştir.
- Üretilen yapay kemik iskelelerinin mikroskopik görüntülerinin incelenmesi sonucunda, malzeme püskürtme yöntemi ile imal edilen iskelelerde yüksek yüzey kalitesi elde edildiği görülmüştür. Bunun yanında malzeme püskürtme yönteminin, ölçü tamlığı açısından da malzeme ekstrüzyonu yönteminden daha avantajlı olduğu görülmüştür.
- Bununla birlikte malzeme püskürtme yönteminin malzeme sarfiyatı ve destek malzemesinin çözülme performansı açısından malzeme ekstrüzyonu yöntemine göre dezavantajlara sahip olduğu gözlenmiştir.
- Çalışma kapsamında yapay kemik iskelesi oluşturmak için geliştirilen hücresel birimlerden scutoidin; gözeneklilik, yapısal

dayanım ve yüzey kalitesi açısından diğer hücresel birim tasarımlarına göre üstün niteliklere sahip olduğu görülmüş ve yapay kemik iskelesi tasarımında kullanılabileceği görülmüştür.

Bu çalışma ışığında yapılacak gelecek çalışmalar aşağıda belirtilen hususlar dikkate alınarak yürütülebilir;

- Literatürde biyomimetik tabanlı iskele tasarımına yönelik çalışmalar vardır. Bu çalışmada daha önce denenmemiş bir şekilde biomimetik yaklaşımla geliştirilen iskeleler ilk defa doğrudan kemik modellenmesinde kullanılmıştır. Gelecek çalışmalarda bu yaklaşım farklı kemiklere uygulanabilir.
- Çalışma kapsamında geliştirilen yapay kemik iskelelerin implantasyonuna yönelik çalışmalar alana katkı sağlayacaktır.
- Üretilen kemik iskeleleri biyoyumlu malzemelerden üretilmiştir. Gelecek çalışmalarda, bu çalışma kapsamında tasarlanan kemik iskelelerinin, literatürde örneklerine rastlanılan doğrudan biyomalzemelerle üretimi ele alınabilir.
- Çalışmada kullanılan üretim yöntemlerinin yanında doğrudan yazdırma teknolojileri kullanılarak kemik iskeleleri üretilebilir. Biyomalzemelerin doğrudan yazdırma sistemlerinde kullanımı ile biyoyumluluğu yüksek iskeleler oluşturulabilir.
- Bu çalışmada yaşanan en büyük problem destek malzemesinin çözünmesi süreci olmuştur. Fotopolimerizasyon yöntemi destek malzemesi kullanılmadan model üretimine imkân sağladığı için ileriki çalışmalarda yapay kemik iskelesi üretiminde kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

- Ahmed, T. A., Dare, E. V., & Hincke, M. (2008). Fibrin: a versatile scaffold for tissue engineering applications, *Tissue Engineering Part B: Reviews*, Vol. 14, No. 2, pp 199-215
- Ahn, B. Y., Walker, S. B., Slimmer, S. C., Russo, A., Gupta, A., Kranz, S., Duoss, E. B. Malkowski, T. F., & Lewis, J. A. (2011). Planar and three-dimensional printing of conductive inks, *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, vol. 58, pp e3189
- Ahn, G., Min, K. H., Kim, C., Lee, J. S., Kang, D., Won, J. Y., Cho, D. W., Kim, J. Y., Jin, S., Yun, W. S., & Shim, J. H. (2017). Precise stacking of decellularized extracellular matrix based 3D cell-laden constructs by a 3D cell printing system equipped with heating modules, *Scientific reports*, Vol. 7, No. 1, pp 8624
- Ahuja, C. S., Wilson, J. R., Nori, S., Kotter, M. R., Druschel, C., Curt, A., & Fehlings, M. G. (2017). Traumatic spinal cord injury, *Nature reviews Disease primers*, Vol. 3, pp 17018
- Alford, A. I., Kozloff, K. M., Hankenson, K. D. (2015). Extracellular matrix networks in bone remodeling, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, Vol. 65, No. 2015, pp 20-31
- Ambu, R., Morabito, A. E. (2018). Porous Scaffold Design Based on Minimal Surfaces: Development and Assessment of Variable Architectures, *Symmetry*, Vol. 10, No. 9, pp 361
- Amirkhani, S., Bagheri, R., Yazdi, A. Z. (2012). Effect of pore geometry and loading direction on deformation mechanism of rapid prototyped scaffolds, *Acta Materialia*, Vol. 60, No. 6-7, pp 2778-2789
- An, J., Teoh, J. E. M., Suntornnond, R., Chua, C. K. (2015). Design and 3D Printing of Scaffolds and Tissues, *Engineering. Engineering*, Vol. 1, No. 2, pp 261–268
- André, J. C., Le Mehauté, A., & De Witte, O. (1984). Device for producing a model of an industrial part. *French Patent FR*, 2, 567-668.
- Andrzejewska, A. (2019). Biomechanical properties of 3D-printed bone

- models, *Biosystems*, Vol. 176, pp 52-55
- Ashraf, M., Gibson, I., & Rashed, M. G. (2018). Challenges and prospects of 3d printing in structural engineering, In 13th International Conference on Steel, Space and Composite Structures (Perth, WA).
- Balla, V. K., Bodhak, S., Bose, S., & Bandyopadhyay, A. (2010). Porous tantalum structures for bone implants: fabrication, mechanical and in vitro biological properties, *Acta biomaterialia*, Vol. 6, No. 8, pp 3349-3359
- Bandyopadhyay, A., Bose, S. (2013). *Characterization of Biomaterials (First Edition)*, Elsevier Inc., 1,2.
- Bankole, I., Oladapo, S., Adeoye, A. O. M., & Zahedi, S. A. (2018). 3D printing of bone scaffolds with hybrid biomaterials, *Composites Part B: Engineering*, Vol. 158, No. 1, pp 428-436
- Bartolo, P. J. S., Almeida, H., Laoui, T. (2009). Rapid prototyping and manufacturing for tissue engineering scaffolds, *International Journal of Computer Applications in Technology*, Vol. 36, No. 1, pp 1–9
- Berry, E., Brown, J. M., Connell, M. Craven, C. M., Efford, N. D., Radjenovic A., Smith, M. A. (1997). Preliminary experience with medical applications of rapid prototyping by selective laser sintering, *Medical Engineering and Physics*, Vol. 19, No. 1, pp 90-96
- Bhavar, V., Kattire, P., Patil, V., Khot, S., Gujar, K., & Singh, R. (2017). A review on powder bed fusion technology of metal additive manufacturing, In *Additive Manufacturing Handbook* (pp. 251-253). CRC Press.
- Bilezikian, J. P., Raisz, L., Martin, T. J. (2008). *Principles of Bone Biology (Third Edition)*, Elsevier Inc., 3.
- Billiet, T., Vandenhaute, M., Schelfhout, J., Van Vlierberghe, S., Dubruel, P. (2012). A review of trends and limitations in hydrogel-rapid prototyping for tissue engineering, *Biomaterials*, Vol. 33, No. 26, pp 6020-6041
- Bobyn, J. D., Stackpool, G. J., Hacking, S. A., Tanzer, M., & Krygier, J. J. (1999). Characteristics of bone ingrowth and interface mechanics of a new porous tantalum biomaterial, *The Journal of bone and joint surgery*, Vol. 81, No. 5, pp 907-914

- Bose, S., Darsell, J., Hosick, H. L., Yang, L., Sarkar, D. K., Bandyopadhyay, A. (2002). Processing and characterization of porous alumina scaffolds, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, Vol. 13, No. 1, pp 23-28
- Bose, S., Darsell, J., Kintner, M., Hosick, H., Bandyopadhyay, A. (2003). Pore size and pore volume effects on alumina and TCP ceramic scaffolds, *Materials Science and Engineering: C*, Vol. 23, No. 4, pp 479-486
- Bose, S., Suguira, S., Bandyopadhyay, A. (1999). Processing of controlled porosity ceramic structures via fused deposition, *Scripta Materialia*, Vol. 41, No. 9, pp 1009-1014
- Bucklen, B. S., Wettergreen, W. A., Yuksel, E., Liebschner, M. A. K. (2008). Bone-derived CAD library for assembly of scaffolds in computer-aided tissue engineering, *Virtual and Physical. Prototyping*, Vol. 3, No. 1, pp 13-23
- Cai, S., Xi, J., Chua, C. K. (2012). A novel bone scaffold design approach based on shape function and all-hexahedral mesh refinement, *Computer-Aided Tissue Engineering*, Vol. 868, pp 45-55
- Cao, H., Kuboyama, N. (2010). A biodegradable porous composite scaffold of PGA/ $\beta$ -TCP for bone tissue engineering, *Bone*, Vol. 46, No. 2, pp 386-395
- Cascone, M. G., Barbani, N., P. Giusti, C. C., Ciardelli, G., & Lazzeri, L. (2001). Bioartificial polymeric materials based on polysaccharides, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, Vol. 12, No. 3, pp 267-281
- Chantarapanich, N., Puttawibul, P., Sucharitpawatskul, S., Jeamwatthanachai, P., Ingham, S., Sitthiseriratip, K. (2012). Scaffold library for tissue engineering: a geometric evaluation, *Computational Mathematical Methods in Medicine*, Vol. 2012, pp 40785
- Chauhan, N. (2018). New shape of epithelial cell discovered: 'Scutoid', *Communications*, Vol. 9, pp 2960
- Cheah, C. M., Chua, C. K., Leong, K. F., Chua, S. W. (2003a). Development of a tissue engineering scaffold structure library for rapid prototyping. Part 1: Investigation and classification, *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, Vol. 21, No. 4, pp 291-301
- Cheah, C. M., Chua, C. K., Leong, K. F., Chua, S. W. (2003b). Development of a

- tissue engineering scaffold structure library for rapid prototyping, Part 2: Parametric library and assembly program, *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, Vol. 21, No. 4, pp 302-312
- Cheah, C. M., Chua, C. K., Leong, K. F., Chua, S. W., Naing, M. W. (2004). Automatic algorithm for generating complex polyhedral scaffold structures for tissue engineering, *Tissue Engineering*, Vol. 10, No. 3-4, pp 595-610
- Chen, M., Le, D. Q., Kjems, J., Bünger, C., & Lysdahl, H. (2015). Improvement of distribution and osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by hyaluronic acid and  $\beta$ -tricalcium phosphate-coated polymeric scaffold in vitro, *BioResearch open access*, Vol. 4, No. 1, pp 363-373
- Chia, H. N., & Wu, B. M. (2015). Recent advances in 3D printing of biomaterials, *Journal of biological engineering*, Vol. 9, No. 1, pp 4
- Chua, C. K., Leong, K. F. (2014). *3D Printing and additive manufacturing: Principles and applications (with companion media pack) - fourth edition of rapid prototyping (Fourth Edition)*. Singapore: World Scientific Publishing Company Pte Limite.
- Chua, C. K., Leong, K. F., Sudarmadji, N., Liu, M. J. J., Chou, S. M. (2011). Selective laser sintering of functionally graded tissue scaffolds, *MRS Bulletin*, Vol. 36, No. 12, pp 1006-1014
- Chua, C. K., Liu, M. J. J., Chou, S. M. (2012). Additive manufacturing-assisted scaffold-based tissue engineering. In: *Innovative Developments in Virtual and Physical Prototyping - Proceedings of the 5th International Conference on Advanced Research and Rapid Prototyping*, 13–21.
- Ciardelli, G., Chiono, V., Vozzi, G., Pracella, M., Ahluwalia, A., Barbani, N., Cristallini, C. & Giusti, P. (2005). Blends of poly-( $\epsilon$ -caprolactone) and polysaccharides in tissue engineering applications, *Biomacromolecules*, Vol. 6, No. 4, pp 1961-1976
- Cima, L. G., Vacanti, J. P., Vacanti, C., Ingber, D., Mooney, D., & Langer, R. (1991). Tissue engineering by cell transplantation using degradable polymer substrates.
- Cox, S. C., Thornby, J. A., Gibbons, G. J., Williams, M. A., & Mallick, K. K. (2015).

- 3D printing of porous hydroxyapatite scaffolds intended for use in bone tissue engineering applications, *Materials Science and Engineering: C*, Vol. 47, pp 237-247
- Crivello JV, Reichmanis E (2014). Photopolymer Materials and Processes for Advanced Technologies, *Chem. Mater.*, Vol. 26, No. 1, pp 533-48
- Cruz, S. M. F., Rocha, L. A., & Viana, J. C. (2018). Printing technologies on flexible substrates for printed electronics. In *Flexible Electronics*. IntechOpen.
- Dai, X., Liu, L., Ouyang, J., Li, X., Zhang, X., Lan, Q., Xu, T. (2017). Coaxial 3D bioprinting of self-assembled multicellular heterogeneous tumor fibers, *Scientific Report*, Vol. 7, No. 1, pp 1457
- Daly, A. C., Cunniffe, G. M., Sathy, B. N., Jeon, O., Alsberg, E., Kelly, D. J. (2016). 3D Bioprinting of Developmentally Inspired Templates for Whole Bone Organ Engineering, *Advanced Healthcare Materials*, Vol. 5, No. 18, pp 2353-2362
- Darsell, J., Bose, S., Hosick, H. L., Bandyopadhyay, A. (2003). From CT Scan to Ceramic Bone Graft, *Journal of The American Cermaic Society*, Vol. 86, No. 7, pp 1076-1080
- Das, K., Balla, V. K., Bandyopadhyay, A., & Bose, S. (2008). Surface modification of laser-processed porous titanium for load-bearing implants, *Scripta Materialia*, Vol. 59, No. 8, pp 822-825
- de la Lastra, A., Hixon, K., Aryan, L., Banks, A., Lin, A., Hall, A., & Sell, S. (2018). Tissue Engineering Scaffolds Fabricated in Dissolvable 3D-Printed Molds for Patient-Specific Craniofacial Bone Regeneration, *Journal of functional biomaterials*, Vol. 9, No. 3, pp 46
- Derakhshanfar, S., Mbeleck, R., Xu, K., Zhang, X., Zhong, W., Xing, M. (2018). 3D bioprinting for biomedical devices and tissue engineering: A review of recent trends and advances, *Bioactive Materials*, Vol. 3, No. 2, pp 144-156
- Detsch, R., Schaefer, S., Deisinger, U., Ziegler, G., Seitz, H., Leukers, B. (2011). In vitro: osteoclastic activity studies on surface of 3D printed calcium phosphate scaffolds, *Journal of Biomaterials Applications*, Vol. 26, No. 3, pp 359–380
- Detsch, R., Uhl, F., Deisinger, U., Ziegler, G. (2008). 3D-Cultivation of bone marrow stromal cells on hydroxyapatite scaffolds fabricated by dispense-plotting and

- negative mould technique, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, Vol. 19, No. 4, pp 1491-1496
- Di Giuseppe, M., Law, N., Webb, B., Macrae, R. A., Liew, L. J., Sercombe, T. B., Dilley, R. J., & Doyle, B. J. (2018). Mechanical behaviour of alginate-gelatin hydrogels for 3D bioprinting, *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, Vol. 79, pp 150-157
- Diamantides, N., Wang, L., Pruiksma, T., Siemiatkoski, J., Dugopolski, C., Shortkroff, S., Kennedy, S., & Bonassar, L. J. (2017). Correlating rheological properties and printability of collagen bioinks: the effects of riboflavin photocrosslinking and pH, *Biofabrication*, Vol. 9, No. 3, pp 034102
- Dias, M. R., Guedes, J. M., Flanagan, C. L., Hollister, S. J., Fernandes, P. R. (2014). Optimization of scaffold design for bone tissue engineering: A computational and experimental study, *Medical engineering & physics*, Vol. 36, No. 4, pp 448–457
- Du, X., Fu, S., & Zhu, Y. (2018). 3D printing of ceramic-based scaffolds for bone tissue engineering: an overview, *Journal of Materials Chemistry B*, Vol. 6, No. 27, pp 4397-4412
- Duan, B., Cheung, W. L., Wang, M. (2011). Optimized fabrication of Ca-P/PHBV nanocomposite scaffolds via selective laser sintering for bone tissue engineering, *Biofabrication*, Vol. 3, pp 015001
- Duan, B., Wang, M., Zhou, W. Y., Cheung, W. L., Li, Z. Y., Lu, W. W. (2010). Three-dimensional nanocomposite scaffolds fabricated via selective laser sintering for bone tissue engineering, *Acta Biomaterialia*, Vol. 6, No. 12, pp 4495-4505
- Duda, T., & Raghavan, L. V. (2016). 3D metal printing technology, *IFAC-PapersOnLine*, Vol. 49, No. 29, pp 103-110
- Durgun, I., & Ertan, R. (2014). Experimental investigation of FDM process for improvement of mechanical properties and production cost, *Rapid Prototyping Journal*, Vol. 20, No. 3, pp 228-235
- Ebrahimi, M., Botelho, M. G., & Dorozhkin, S. V. (2017). Biphasic calcium phosphates bioceramics (HA/TCP): Concept, physicochemical properties and the impact of standardization of study protocols in biomaterials

- research, *Materials Science and Engineering: C*, Vol. 71, pp 1293-1312
- Farack, J., Wolf-Brandstetter, C., Glorius, S., Nies, B., Standke, G., Quadbeck, P., Worch, H., & Scharnweber, D. (2011). The effect of perfusion culture on proliferation and differentiation of human mesenchymal stem cells on biocorroddible bone replacement material, *Materials Science and Engineering: B*, Vol. 176, No. 20, pp 1767-1772
- Fillingham, Y. A., Cvetanovich, G. L., Haughom, B. D., Erickson, B. J., & Gitelis, S. (2016). Bioceramic bone graft substitute for treatment of unicameral bone cysts, *Journal of Orthopaedic Surgery*, Vol. 24, No. 2, pp 222-227
- Foster, B., Reutzell, E., Nassar, A., Hall, B., Brown, S., & Dickman, C. (2015). Optical, layerwise monitoring of powder bed fusion, In *Solid Freeform Fabrication Symposium*, Austin, TX, Aug (pp. 10-12).
- Fu, Q., Saiz, E., Rahaman, M. N., Tomsia, A. P. (2011). Bioactive glass scaffolds for bone tissue engineering: state of the art and future perspectives, *Materials Science and Engineering: C*, Vol. 31, No. 7, pp 1245–1256
- Fu, Q., Saiz, E., Tomsia, A. P. (2011). Direct ink writing of highly porous and strong glass scaffolds for load-bearing bone defects repair and regeneration, *Acta Biomaterialia*, Vol. 7, No. 10, pp 3547–3554
- Gao, G., Yonezawa, T., Hubbell, K., Dai, G., Cui, X. (2015). Inkjet-bioprinted acrylated peptides and PEG hydrogel with human mesenchymal stem cells promote robust bone and cartilage formation with minimal printhead clogging, *Biotechnology Journal*, Vol. 10, No. 10, pp 1568-1577
- Germain, L., Fuentes, C. A., van Vuure, A. W., des Rieux, A., & Dupont-Gillain, C. (2018). 3D-printed biodegradable gyroid scaffolds for tissue engineering applications, *Materials & Design*, Vol. 151, pp 113-122
- Ghassemi, T., Shahroodi, A., Ebrahimzadeh, M. H., Mousavian, A., Movaffagh, J., & Moradi, A. (2018). Current concepts in scaffolding for bone tissue engineering, *Archives of Bone and Joint Surgery*, Vol. 6, No. 2, pp 90
- Giannitelli, S. M., Accoto, D., Trombetta, M., Rainer, A. (2014). Current trends in the design of scaffolds for computer-aided tissue engineering, *Acta Biomaterialia*, Vol. 10, No. 2, pp 580-594

- Giannitelli, S., Accoto, D., Trombetta, M., Rainer, A. (2014). Current trends in the design of scaffolds for computer-aided tissue engineering, *Acta Biomaterialia*, Vol. 10, No. 2, pp 580–594
- Gibson, I., Rosen, D. W., & Stucker, B. (2014). *Additive manufacturing technologies* (Vol. 17). New York: Springer.
- Gibson, I., Rosen, D. W., & Stucker, B. (2014). *Additive manufacturing technologies* (Vol. 17). New York: Springer.
- Gibson, I., Rosen, D., Stucker, B. (2009). *Additive Manufacturing Technologies: Rapid Prototyping to Direct Digital Manufacturing*. Springer, 20-21.
- Gómez-Gálvez, P., Vicente-Munuera, P., Tagua, A., Forja, C., Castro, A. M., Letrán, M., Valencia-Expósito, A., Grima, C., Bermúdez-Gallardo, M., Serrano-Pérez-Higueras, Ó., Cavodeassi, F., Sotillos, S., Martín-Bermudo, M. D., Márquez, A., Buceta, J., & Cavodeassi, F. (2018). Scutoids are a geometrical solution to three-dimensional packing of epithelia, *Nature communications*, Vol. 9, No. 1, pp 2960
- Guan, J., Fujimoto, K. L., Sacks, M. S., Wagner, W. R. (2005). Preparation and characterization of highly porous, biodegradable polyurethane scaffolds for soft tissue applications, *Biomaterials*, Vol. 26, No. 18, pp 3961–3971
- Guo, T., Holzberg, T. R., Lim, C. G., Gao, F., Gargava, A., Trachtenberg, J. E., Mikos, A. G., & Fisher, J. P. (2017). 3D printing PLGA: a quantitative examination of the effects of polymer composition and printing parameters on print resolution, *Biofabrication*, Vol. 9, No. 2, pp 024101
- Guo, Y., Liu, K., Yu, Z. (2019). Tetrahedron-Based Porous Scaffold Design for 3D Printing, *Designs*, Vol. 3, No. 16, pp 1-17
- Gümüşderelioğlu, M. (2010). Doku Mühendisliği ve Ürünleri, *Bilim ve Teknik*, Vol. 516, pp 70-75
- Habibovic, P., Gbureck, U., Doillon, C. J., Bassett, D. C., Blitterswijk, C. A. V., Barralet, J. E. (2008). Osteoconduction and osteoinduction of low-temperature 3D printed bioceramic implants, *Biomaterials*, Vol. 29, No. 7, pp 944–953
- He, Y., Yang, F., Zhao, H., Gao, Q., Xia, B., & Fu, J. (2016). Research on the printability of hydrogels in 3D bioprinting, *Scientific reports*, Vol. 6, pp 29977

- Hench, L. L., & Polak, J. M. (2002). Third-generation biomedical materials, *Science*, Vol. 295, No.5557, pp 1014-1017
- Hermawan, H., Alamdari, H., Mantovani, D., & Dube, D. (2008). Iron–manganese: new class of metallic degradable biomaterials prepared by powder metallurgy, *Powder Metallurgy*, Vol. 51, No. 1, pp 38-45
- Ho, L., & Hsu, S. H. (2018). Cell reprogramming by 3D bioprinting of human fibroblasts in polyurethane hydrogel for fabrication of neural-like constructs, *Acta biomaterialia*, Vol. 70, pp 57-70
- Hollister, S. J. (2005). Porous scaffold design for tissue engineering, *Nature Materials*, Vol. 4, No. 7, pp 518–524
- Hollister, S. J., Levy, R. A., Chu, T. M., Halloran, J. W., Feinberg, S. E. (2000). An image-based approach for designing and manufacturing craniofacial scaffolds, *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, Vol. 29, No. 1, pp 67-71
- Hollister, S. J., Maddox, R. D., Taboas, J. M. (2002). Optimal design and fabrication of scaffolds to mimic tissue properties and satisfy biological constraints, *Biomaterials*, Vol. 23, No. 20, pp 4095-4103
- Hölzl, K., Lin, S., Tytgat, L., Van Vlierberghe, S., Gu, L., Ovsianikov, A. (2016). Bioink properties before, during and after 3D bioprinting, *Biofabrication*, Vol. 8, No. 3, pp 032002
- Hsu, Y. Y., Gresser, J. D., Trantolo, D. J., Lyons, C. M., Gangadharam, P. R., Wise, D. L. (1997). Effect of polymer foam morphology and density on kinetics of in vitro controlled release of isoniazid from compressed foam matrices, *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials and The Japanese Society for Biomaterials*, Vol. 35, No. 1, pp 107-116
- Hull C. W. (1986). Apparatus for production of three-dimensional objects by stereolithography. U.S. Patent, 4, 575-330
- Hull, C. W. (1986). U.S. Patent No. 4,575,330. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office
- Hutmacher, D. W. (2000). Scaffold in tissue engineering bone and cartilage, *Biomaterials*, Vol. 21, No. 24, pp 2529–2543

- Hutmacher, D. W., Sittinger, M., Risbud, M. V. (2004). Scaffold-based tissue engineering: rationale for computer-aided design and solid free-form fabrication systems, Trends Biotechnology, Vol. 22, No. 7, pp 354-362
- İnternet: 3 Telltale Signs of a L4-L5 Slipped Disc (2017). URL 10: <https://www.discspine.com/back-stories/3-telltale-signs-l4-l5-slipped-disc/>, Son Erişim Tarihi: 27.10.2019
- İnternet: 3D printing- Additive. URL 2: <https://make.3dexperience.3ds.com/processes/photopolymerization>, Son Erişim Tarihi: 06.09.2019
- İnternet: 3D printing- Additive. URL 6: <https://make.3dexperience.3ds.com/processes/material-jetting>, Son Erişim Tarihi: 11.09.2019
- İnternet: About Additive Manufacturing. URL 4: <https://www.lboro.ac.uk/research/amrg/about/the7categoriesofadditivemanufacturing/powderbedfusion/>, Son Erişim Tarihi: 10.09.2019
- İnternet: Allison J. (1997). Re: History of .stl format. URL 1: <http://www.rp-ml.org/rp-ml-1997/0091.html>, Son Erişim Tarihi: 04.09.2019.
- İnternet: Bilim insanları yeni bir geometrik şekil keşfetti: Scutoid (2018). URL 7: <https://t24.com.tr/haber/bilim-insanlari-yeni-bir-geometrik-sekil-kesfetti-scutoid,673763>, Son Erişim Tarihi: 22.09.2019
- İnternet: Capsid. URL 9: <https://www.wikizero.org/index.php?q=aHR0cHM6Ly9lbi53aWtpcGVkaWEub3JnL3dpa2kvQ2Fwc2lk>, Son Erişim Tarihi: 22.09.2019
- İnternet: Powder Bed Fusion. URL 3: <https://engineeringproductdesign.com/knowledge-base/powder-bed-fusion/>, Son Erişim Tarihi: 10.09.2019
- İnternet: Regular icosahedron. URL 8: <https://www.wikizero.org/index.php?q=aHR0cHM6Ly9lbi53aWtpcGVkaWEub3JnL3dpa2kvUmVndWxhcml9pY29zYWwhlZHZjvbg>, Son Erişim Tarihi: 22.09.2019
- İnternet: Varotsis, A. B. (2019). Introduction to Material Jetting 3D Printing. URL 5: <https://www.3dhubs.com/knowledge-base/introduction-material-jetting-3d-printing>, Son Erişim Tarihi: 10.09.2019
- Jaidev, L. R., & Chatterjee, K. (2019). Surface functionalization of 3D printed polymer scaffolds to augment stem cell response, Materials & Design, Vol.

161, pp 44-54

- Jones, A. C., Arns, C. H., Sheppard, A. P., Hutmacher, D. W., Milthorpe, B. K., Knackstedt, M. A. (2007). Assessment of bone ingrowth into porous biomaterials using MICRO-CT, *Biomaterials*, Vol. 28, No. 15, pp 2491-2504
- Kalita, S. J., Bose, S., Hosick, H. L., Bandyopadhyay, A. (2003). Development of controlled porosity polymer-ceramic composite scaffolds via fused deposition modeling, *Materials Science and Engineering: C*, Vol. 23, No. 5, pp 611-620
- Kao, S. T., & Scott, D. D. (2007). A review of bone substitutes, *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, Vol. 19, No.4, pp 513-521
- Kapfer, S. C., Hyde, S. T., Mecke, K., Arns, C. H., Schröder-Turk, G. E. (2011). Minimal surface scaffold designs for tissue engineering, *Biomaterials*, Vol. 32, No. 29, pp 6875-6882
- Kesti, M., Eberhardt, C., Pagliccia, G., Kenkel, D., Grande, D., Boss, A., Wong, M. Z. (2015). Bioprinting complex cartilaginous structures with clinically compliant biomaterials, *Advanced Functional Materials*, Vol. 25, No. 48, pp 7406-7417
- Khalyfa, A., Vogt, S., Weisser, J., Grimm, G., Rechtenbach, A., Meyer, W., Schnabelrauch, M. (2007). Development of a new calcium phosphate powder-binder system for the 3D printing of patient specific implants, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, Vol. 18, No. 5, pp 909-916
- Knackstedt, M. A., Arns, C. H., Senden, T. J., Gross, K. (2006). Structure and properties of clinical coralline implants measured via 3D imaging and analysis, *Biomaterials*, Vol. 27, No. 13, pp 2776-2786
- Ko, H. C. H., Milthorpe, B. K., McFarland, C. D. (2007). Engineering Thick Tissues - The Vascularisation Problem, *European Cells and Materials*, Vol. 14, No. 1, pp 1-19
- Korpela, J., Kokkari, A., Korhonen, H., Malin, M., Närhi, T., & Seppälä, J. (2013). Biodegradable and bioactive porous scaffold structures prepared using fused deposition modeling, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, Vol. 101, No. 4, pp 610-619
- Kucharska, M., Butruk, B., Walenko, K., Brynk, T., Ciach, T. (2012). Fabrication of

- in-situ foamed chitosan/ $\beta$ -TCP scaffolds for bone tissue engineering application, *Materials Letters*, Vol. 85, pp 124-127
- Lam, C. X., Hutmacher, D. W., Schantz, J. T., Woodruff, M. A., Teoh, S. H. (2009). Evaluation of polycaprolactone scaffold degradation for 6 months in vitro and in vivo, *Biomedical Material Research*, Vol. 90A, No. 3, pp 906-919
- Lam, C. X., Savalani, M. M., Teoh, S. H., Hutmacher, D. W. (2008). Dynamics of in vitro polymer degradation of polycaprolactone-based scaffolds: accelerated versus simulated physiological conditions, *Biomedical Materials*, Vol. 3, No. 3, pp 034108
- Lam, C. X., Teoh, S. H., Hutmacher, D. W. (2007). Comparison of the degradation of polycaprolactone and polycaprolactone-( $\beta$ -tricalcium phosphate) scaffolds in alkaline medium, *Polymer International*, Vol. 56, No. 6, pp 718-728
- Lan, P. X., Lee, J. W., Seol, Y. J., Cho, D. W. (2009). Development of 3D PPF/DEF scaffolds using micro-stereolithography and surface modification, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, Vol. 20, No. 1, pp 271-279
- Langer, R., Vacanti, J. P. (1993). *Tissue Engineering, Science*, Vol. 260, No. 5110, pp 920-926
- Lee, H., Ahn, S., Bonassar, L. J., Kim, G. (2013). Cell (MC3T3-E1)-Printed Poly ( $\epsilon$ -caprolactone)/Alginate Hybrid Scaffolds for Tissue Regeneration, *Macromolecular rapid communications*, Vol. 34, No. 2, pp 142-149
- Lee, J. W., Ahn, G. S., Kim, D. S., Cho, D. W. (2009). Development of nano- and microscale composite 3D scaffolds using PPF/DEF-HA and micro-stereolithography, *Microelectronic Engineering*, Vol. 89, No. 4-6, pp 1465-1467
- Lee, K. W., Wang, S., Dadsetan, M., Yaszemski, M. J., Lu, L. (2010). Enhanced Cell Ingrowth and Proliferation through Three-Dimensional Nanocomposite Scaffolds with Controlled Pore Structures, *Biofabrication*, Vol. 11, No. 3, pp 682-689
- Lee, S. H., Zhou, W. Y., Wang, M., Cheung, W. L., Ip, W. Y. (2008). Selective Laser Sintering of Poly(L-Lactide) Porous Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Journal of Biomimetics, Biomaterials and Tissue Engineering*, Vol. 1, pp 81-

- Leong, K. F., Chua, C. K., Sudarmadji, N., Yeong, W. Y. (2008). Engineering functionally graded tissue engineering scaffolds, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, Vol. 1, No. 2, pp 140-152
- Leukers, B., Gülkan, H., Irsen, S. H., Milz, S., Tille, C., Seitz, H., Schieker, M. (2005). Biocompatibility of ceramic scaffolds for bone replacement made by 3D printing, *Mater. Wiss. Werkstofftech*, Vol. 36, No. 12, pp 781-787
- Levi H. (1991). Accurate rapid prototyping by the solid ground curing technology. *Proceedings of the 2nd Solid Freeform Fabrication Symposium (SFF)*. Austin, Texas, USA, 110–114
- Liebschner, M. A. K. (2012). *Computer-Aided Tissue Engineering*, Humana Press. Springer Science+Business Media LLC, 233 Spring Street, New York, NY 10013, USA
- Liebschner, M. A., Müller, R., Wimalawansa, S. J., Rajapakse, C. S., Gunaratne, G. H. (2005). Testing two predictions for fracture load using computer models of trabecular bone, *Biophysical journal*, Vol. 89, No. 2, pp 759-767
- Ligon, S. C., Liska, R., Stampfl, J., Gurr, M., & Mülhaupt, R. (2017). Polymers for 3D printing and customized additive manufacturing, *Chemical reviews*, Vol. 117, No. 15, pp 10212-10290
- Limmahakhun, S., Oloyede, A., Sitthiseripratip, K., Xiao, Y., & Yan, C. (2017). 3D-printed cellular structures for bone biomimetic implants, *Additive Manufacturing*, Vol. 15, pp 93-101
- Lin, Feng, Yan, Cheng, Zheng, Wei, Fan, Wei, Adam, Clayton, & Oloyede, Adekunle (2012) Preparation of mesoporous bioglass coated zirconia scaffold for bone tissue engineering, *Advanced Materials Research*, Vol. 365, pp 209-215
- Liu, D., Nie, W., Li, D., Wang, W., Zheng, L., Zhang, J., Zhang, J., Peng, C., Mo, X. & He, C. (2019). 3D printed PCL/SrHA scaffold for enhanced bone regeneration, *Chemical Engineering Journal*, Vol. 362, pp 269-279
- Liulan, L., Qingxi, H., Xianxu, H., Gaochun, X. (2006). Design and Fabrication of Bone Tissue Engineering Scaffolds via Rapid Prototyping and CAD, *Journal of Rare Earths*, Vol. 25, No. 2, pp 379-383

- Lo, H., Ponticiello, M. S., & Leong, K. W. (1995). Fabrication of controlled release biodegradable foams by phase separation, *Tissue engineering*, Vol. 1, No. 1, pp 15-28
- Loh Q. L., Choong, C. (2013). Three-dimensional scaffolds for tissue engineering applications: Role of porosity and pore size, *Tissue Engineering Part B Reviews*, Vol. 19, No. 6, pp 485–502
- Luo, Y., Lode, A., Gelinsky, M. (2013). Direct plotting of three-dimensional hollow fiber scaffolds based on concentrated alginate pastes for tissue engineering, *Advanced Healthcare Materials*, Vol. 2, No. 6, pp 777-783
- Ma, H., Feng, C., Chang, J., & Wu, C. (2018). 3D-printed bioceramic scaffolds: From bone tissue engineering to tumor therapy, *Acta biomaterialia*, Vol. 79, pp 37-59
- Macdonald, N. P., Zhu, F., Hall, C. J., Reboud, J., Crosier, P. S., Patton, E. E., Wlodkowic, D., Cooper, J. M. (2016). Assessment of biocompatibility of 3D printed photopolymers using zebrafish embryo toxicity assays, *Lab on a chip*, Vol. 16, No. 2, pp 291–297
- Martin, I., Wendt, D., Heberer, M. (2004). The role of bioreactors in tissue engineering *Trends in Biotechnology*, Vol. 22, No. 2, pp 80-86
- Martins, A., Duarte, A. R. C., Faria, S., Marques, A. P., Reis, R. L., Neves, N. M. (2010). Osteogenic induction of hBMSCs by electrospun scaffolds with dexamethasone release functionality, *The Journal of Royal Society Interface*, Vol. 31, No. 22, pp 5875–5885
- Maruo S., Nakamura O., and Kawata S. (1997). Three-dimensional microfabrication with two-photon-absorbed photopolymerization, *Optics Letters*, Vol. 22, No. 2, pp 132
- Marutani Y., (1985). Optical Shaping Method, Japanese Patent, 60, 247-515
- McGurk, M., Amis, A. A., Potamianos P, Goodger, N. M. (1997). Rapid prototyping techniques for anatomical modelling in medicine, *Annals Royal College Surgeons England*, Vol. 79, No. 3, pp 169-174
- Melchels, F. P. W., Domingos, M. A. N., Klein, T. J., Malda, J., Bartolo, P. J., Huttmacher, D. W. (2012). Additive manufacturing of tissues and organs,

Progress in Polymer Science, Vol. 37, No. 8, pp 1079–1104

- Melchels, F. P., Feijen, J., & Grijpma, D. W. (2010). A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering, *Biomaterials*, Vol. 31, No. 24, pp 6121-6130
- Melchels, F., Wigggenhauser, P. S., Warne, D., Barry, M., Ong, F. R., Chong, W. S., Hutmacher, D. W., & Schantz, J. T. (2011). CAD/CAM-assisted breast reconstruction, *Biofabrication*, Vol. 3, No. 3, pp 034114
- Meteyer, S., Xu, X., Perry, N., & Zhao, Y. F. (2014). Energy and material flow analysis of binder-jetting additive manufacturing processes, *Procedia CIRP*, Vol. 15, pp 19-25
- Mikos, A. G., Bao, Y., Cima, L. G., Ingber, D. E., Vacanti, J. P., & Langer, R. (1993). Preparation of poly (glycolic acid) bonded fiber structures for cell attachment and transplantation, *Journal of biomedical materials research*, Vol. 27, No. 2, pp 183-189
- Mikos, A. G., Sarakinos, G., Leite, S. M., Vacanti, J. P., Langer, R. (1993). Laminated three dimensional biodegradable foams for use in tissue engineering, *Biomaterials*, Vol. 14, No. 5, pp 323–330
- Mooney, D. J., Baldwin, D. F., Suh, N. P., Vacanti, J. P., & Langer, R. (1996). Novel approach to fabricate porous sponges of poly (D, L-lactic-co-glycolic acid) without the use of organic solvents, *Biomaterials*, Vol. 17, No. 14, pp 1417-1422
- Mooney, D. J., Baldwin, D. F., Suh, N. P., Vacanti, J. P., Langer, R. (1996). Novel approach to fabricate porous sponges of poly (D, L-lactic-co-glycolic acid) without the use of organic solvents, *Biomaterials*, Vol. 17, No. 14, pp 1417-1422
- Moore, J. P., & Williams, C. B. (2015). Fatigue properties of parts printed by PolyJet material jetting, *Rapid Prototyping Journal*, Vol. 21, No. 6, pp 675-685
- Mourino, V., Boccaccini, A. R. (2010). Bone tissue engineering therapeutics: controlled drug delivery in three-dimensional scaffolds, *Journal of The Royal Society Interface*, Vol. 7, No. 43, pp 209–227
- Moylan, S., Whinton, E., Lane, B., & Slotwinski, J. (2014). Infrared thermography

- for laser-based powder bed fusion additive manufacturing processes, In AIP Conference Proceedings, Vol. 1581, No. 1, pp 1191-1196
- Mugnolo, D., & Plümer, M. (2019). Lower Estimates on Eigenvalues of Quantum Graphs. arXiv preprint arXiv: 1907.13350
- Munaz, A., Vadivelu, R. K., John, J. S., Barton, M., Kamble, H., & Nguyen, N. T. (2016). Three-dimensional printing of biological matters, *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*, Vol. 1, No. 1, pp 1-17
- Murr, L. E., Gaytan, S. M., Medina, F., Lopez, H., Martinez, E., MacHado, B. I., Hernandez, D. H., Martinez, L., Lopez, M. I., Wicker, R. B., Bracke, J. (2010). Next-generation biomedical implants using additive manufacturing of complex cellular and functional mesh arrays, *Philosophical Transactions of The Royal Society A*, Vol. 368, pp 1999-2032
- Müller, B., Deyhle, H., Fierz, F., Irsen, S., Yoon, J., Mushkolaj, S., Boss, O., Vondran, E., Gbureck, U., Degistrici, Ö. (2009). Bio-mimetic hollow scaffolds for long bone replacement. *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*, 7401
- Naghieh, S., Ravari, M. K., Badrossamay, M., Foroozmehr, E., & Kadkhodaei, M. (2016). Numerical investigation of the mechanical properties of the additive manufactured bone scaffolds fabricated by FDM: The effect of layer penetration and post-heating, *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, Vol. 59, pp 241-250
- Naing, M. W., Chua, C. K., Leong, K. F., Wang, Y. (2005). Fabrication of customised scaffolds using computer-aided design and rapid prototyping techniques, *Rapid Prototyping Journal*, Vol. 11, No. 4, pp 249-259
- Nam, J., Starly, B., Darling, A., Sun, W. (2004). Computer aided tissue engineering for modeling and design of novel tissue scaffolds, *Computer-Aided Design Applications*, Vol. 1, pp 633-640
- Nandi, S. K., Roy, S., Mukherjee, P., Kundu, B., De, D. K., & Basu, D. (2010). Orthopaedic applications of bone graft & graft substitutes: a review, *Indian Journal of Medical Research*, Vol. 132, No. 1, pp 15-30
- Ning, F., Cong, W., Wei, J., Wang, S., & Zhang, M. (2015). Additive manufacturing

of CFRP composites using fused deposition modeling: effects of carbon fiber content and length. In ASME 2015 International Manufacturing Science and Engineering Conference. American Society of Mechanical Engineers Digital Collection

- O'Brien, F. J. (2011). Biomaterials & scaffolds for tissue engineering, *Materials Today*, Vol. 14, No. 3, pp 88-95
- Oliveira, S. M., Reis, R. L., & Mano, J. F. (2015). Towards the design of 3D multiscale instructive tissue engineering constructs: Current approaches and trends, *Biotechnology advances*, Vol. 33, No. 6, pp 842-855
- Ozbolat, I. T., Yu, Y. (2013). Bioprinting toward organ fabrication: challenges and future trends, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 60, No. 3, pp 691-699
- Park, S., Kim, G., Jeon, Y. C., Koh, Y., & Kim, W. (2009). 3D polycaprolactone scaffolds with controlled pore structure using a rapid prototyping system, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, Vol. 20, No. 1, pp 229-234
- Partap, S., Lyons, F., O'Brien, F. J. (2010). Scaffolds & Surfaces. In: *Basic Engineering for Medics and Biologists. An ESEM Primer on Engineering for Medicine*, Lee, T. C., Niederer, P. (Eds.), IOS Press, Nieuwe Hemweg, 152, 187
- Pasko, A., Fryazinov, O., Vilbrandt, T., Fayolle, P. A., Adzhiev, V. (2011). Procedural function-based modelling of volumetric microstructures, *Graphical Models*, Vol. 73, No. 5, pp 165-181
- Peltola, S. M., Melchels, F. P., Kellomäki, M. (2008). A review of rapid prototyping techniques for tissue engineering purposes, *Annals of. Medicine*, Vol. 40, No. 4, pp 268–280
- Pereira, T. F., Silva, M. A. C., Oliveira, M. F., Maia, I. A., Silva, J. V. L., Costa, M. F., Thire, R. M. S. M. (2012). Effect of process parameters on the properties of selective laser sintered Poly(3-hydroxybutyrate) scaffolds for bone tissue engineering, *Virtual and Physical Prototyping*, Vol. 7, No. 4, pp 275-285
- Peuster, M., Wohlsein, P., Brüggemann, M., Ehlerding, M., Seidler, K., Fink, C, Brauer,

- H., Fisher, A., & Hausdorf, G. (2001). A novel approach to temporary stenting: degradable cardiovascular stents produced from corrodible metal—results 6–18 months after implantation into New Zealand white rabbits, *Heart*, Vol. 86, No. 5, pp 563-569
- Phelps, E. A., Garcia, A. J. (2009). Update on therapeutic vascularization strategies, *Regenerative Medicine*, Vol. 4, No. 1, pp 65-80
- Phillippi, J. A., Miller, E., Weiss, L., Huard, J., Waggoner, A., Campbell, P. (2008). Microenvironments engineered by inkjet bioprinting spatially direct adult stem cells toward muscle- and bone-like subpopulations, *Stem Cells Journals*, Vol. 26, No. 1, pp 127-134
- Raney, J. R., & Lewis, J. A. (2015). Printing mesoscale architectures, *Mrs Bulletin*, Vol. 40, No. 11, pp 943-950
- Reuber, M., Yu, L. S., & Kolff, W. J. (1987, August). Effect of processing temperature on the properties of polyurethane and comparison of vacuum forming and solution casting to make artificial hearts, In *Artificial Organs*, Vol. 11, No. 4, pp 323-323
- Rezwan, K., Chen, Q. Z., Blaker, J.J., Boccaccini, A. R. (2006). Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering, *Biomaterials*, Vol. 27, No. 18, pp 3413-3431
- Riau, A. K., Mondal, D., Setiawan, M., Palaniappan, A., Yam, G. H., Liedberg, B., Subbu, S., Venkatraman, S. & Mehta, J. S. (2016). Functionalization of the polymeric surface with bioceramic nanoparticles via a novel, nonthermal dip coating method, *ACS applied materials & interfaces*, Vol. 8, No. 51, pp 35565-35577
- Ronca, A., Ambrosio, L., Grijpma, D. W. (2013). Preparation of designed poly(d,l-lactide)/nanosized hydroxyapatite composite structures by stereolithography, *Acta Biomaterialia*, Vol. 9, No. 4, pp 5989-5996
- Rosenzweig, D., Carelli, E., Steffen, T., Jarzem, P., & Haglund, L. (2015). 3D-printed ABS and PLA scaffolds for cartilage and nucleus pulposus tissue regeneration, *International journal of molecular sciences*, Vol. 16, No. 7, pp 15118-15135

- Sachlos, E., & Czernuszka, J. T. (2003). Making tissue engineering scaffolds work. Review: the application of solid freeform fabrication technology to the production of tissue engineering scaffolds, *Eur Cell Mater*, Vol. 5, No. 29, pp 39-40
- Salgado, A. J., Coutinho, O. P., Reis, R. L. (2004). Bone tissue engineering: state of the art and future trends, *Macromolecular Science*, Vol. 4, No. 8, pp 743-765
- Saunders, R. E., Derby, B. (2014). Inkjet printing biomaterials for tissue engineering: bioprinting, *International Materials Reviews*, Vol. 59, No. 8, pp 430-448
- Schantz, J. T., Teoh, S. H., Lim, T. C., Endres, M., Lam, C. X., Hutmacher, D. W. (2003). Repair of calvarial defects with customized tissue-engineered bone grafts I. Evaluation of osteogenesis in a three-dimensional culture system, *Tissue Engineering*, Vol. 9, No. 1, pp 113-126
- Schmidleithner, C., & Kalaskar, D. M. (2018). Stereolithography. IntechOpen
- Schmitz, J. P., & Hollinger, J. O. (1987). A preliminary study of the osteogenic potential of a biodegradable alloplastic-osteoinductive alloimplant. Walter Reed Army Medical Center Washington DC.
- Schnieders, J., Gbureck, U., Vorndran, E., Schossig, M., Kissel, T. (2011). The effect of porosity on drug release kinetics from vancomycin microsphere/calcium phosphate cement composites, *Journal of Biomedical Materials Research*, Vol. 99B, No. 2, pp 391-398
- Schuurman, W., Khristov, V., Pot, M. W., van Weeren, P. R., Dhert, W. J., Malda, J. (2011). Bioprinting of hybrid tissue constructs with tailorable mechanical properties, *Biofabrication*, Vol. 3, No. 2, pp 021001
- Seitz, H., Rieder, W., Irsen, S., Leukers, B., Tille, C. (2005). Three-dimensional printing of porous ceramic scaffolds for bone tissue engineering, *Journal of Biomedical Materials Research Part B Applied Biomaterials*, Vol. 74, No. 2, pp 782-788
- Serra, T., Planell, J. A., Navarro, M (2013). High-resolution PLA-based composite scaffolds via 3-D printing technology, *Acta Biomaterialia*, Vol. 9, No. 3, pp 5521-5530
- Seyednejad, H., Gawlitta, D., Kuiper, R. V., Bruin, A., van Nostrum, C. F.,

- Vermonden, T., Dhert, W. J. A., Hennink, W. E. (2012). In vivo biocompatibility and biodegradation of 3D-printed porous scaffolds based on a hydroxyl-functionalized poly( $\epsilon$ -caprolactone), *Biomaterials*, Vol. 33, No. 17, pp 4309-4318
- Shuai, C., Gao, C., Nie, Y., Hu, H., Zhou, Y., Peng, S. (2011). Structure and properties of nano-hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering with a selective laser sintering system, *Nanotechnology*, Vol. 22, No. 28, pp 285703
- Sill, T. J., von Recum, H.A. (2008). Electrospinning: Applications in drug delivery and tissue engineering, *The Journal of Royal Society Interface*, Vol. 29, No. 13, pp 1989–2006
- Sipani, V., & Scranton, A. B. (2003). Kinetic studies of cationic photopolymerizations of phenyl glycidyl ether: termination/trapping rate constants for iodonium photoinitiators, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, Vol. 159, No. 2, pp 189-195
- Sireesha, M., Lee, J., Kiran, A. S. K., Babu, V. J., Kee, B. B., & Ramakrishna, S. (2018). A review on additive manufacturing and its way into the oil and gas industry, *RSC advances*, Vol. 8, No. 40, pp 22460-22468
- Sirringhaus, H., & Shimoda, T. (2003). Inkjet printing of functional materials, *MRS bulletin*, Vol. 28, No. 11, pp 802-806
- Smith, M H., Flanagan, C. L., Kempainen, J. M., Sack, J. A., Chung, H., Das, S., Hollister, S. J., Feinberg, S. E. (2007). Computed tomography-based tissue-engineered scaffolds in craniomaxillofacial surgery, *The International Journal of Medical Robotics Computer Assisted Surgery*, Vol. 3, No. 3, pp 207-216
- Sobral, J. M., Caridade, S. G., Sousa, R. A., Mano, J. F., Reis, R. L. (2011). Three-dimensional plotted scaffolds with controlled pore size gradients: Effect of scaffold geometry on mechanical performance and cell seeding efficiency, *Acta Biomaterialia*, Vol. 7, No. 3, pp 1009-1018
- Sohrabi-Jahromi, S., Bakhshandeh, B. (2014). Application of selective laser sintering in fabricating tissue engineering scaffolds. 1st National Congress on .Application of Biomaterials in Regenerative Medicine
- Spoerke, E. D., Murray, N. G., Li, H., Brinson, L. C., Dunand, D. C., & Stupp, S. I.

- (2008). Titanium with aligned, elongated pores for orthopedic tissue engineering applications, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, Vol. 84, No. 2, pp 402-412
- Stevens, B., Yang, Y., Mohandas, A., Stucker, B., & Nguyen, K. T. (2008). A review of materials, fabrication methods, and strategies used to enhance bone regeneration in engineered bone tissues, *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*, Vol. 85, No. 2, pp 573-582
- Stevens, M. M. (2008). Biomaterials for bone tissue engineering, *Materials today*, Vol. 11, No. 5, pp 18-25
- Stoppato, M., Carletti, E., Sidarovich, V., Quattrone, A., Unger, R. E., Kirkpatrick, C. J., Migliaresi, C., Motta, A. (2013). Influence of scaffold pore size on collagen I development: A new in vitro evaluation perspective, *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, Vol. 28, No. 1, pp 16-32
- Sudarmadji, N., Chua, C. K., Leong, K. F. (2012). The development of computeraided system for tissue scaffolds (CASTS) system for functionally graded tissue-engineering scaffolds, *Computer-Aided Tissue Engineering*, Vol. 868, pp 111-123
- Sudarmadji, N., Tan, J. Y., Leong, K. F., Chua, C. K., Loh, Y. T. (2011). Investigation of the mechanical properties and porosity relationships in selective laser-sintered polyhedral for functionally graded scaffolds, *Acta Biomaterialia*, Vol. 7, No. 2, pp 530-537
- Sultana, N., Wang, M. (2008). Fabrication of HA/PHBV composite scaffolds through the emulsion freezing/freeze-drying process and characterisation of the scaffolds, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, Vol. 19, pp 2555-2561
- Sun, Q., Rizvi, G. M., Bellehumeur, C. T., & Gu, P. (2008). Effect of processing conditions on the bonding quality of FDM polymer filaments, *Rapid Prototyping Journal*, Vol. 14, No. 2, pp 72-80

- Sun, W., Starly, B., Darling, A., Gomez, C. (2004). Computer-aided tissue engineering: application to biomimetic modelling and design of tissue scaffolds, *Biotechnology and Applied Biochemistry*, Vol. 39, No. 1, pp 49-58
- Sun, W., Starly, B., Nam, J., Darling, A. (2005). Bio-CAD modeling and its applications in computer-aided tissue engineering, *Computer-Aided Design*, Vol. 37, pp 1097-1114
- Suntornnond, R., An, J., Yeong, W. Y., Chua, C. K. (2014). Hybrid membrane based structure: A novel approach for tissue engineering scaffold. In: *The 4th International Conference on Additive Manufacturing and Bio-manufacturing (ICAM-BM 2014)*. Beijing, China, 41-42
- Szivek, J. A., Wojtanowski, A., David, G., & Jordan, S. (2016). Stem cell infiltrated biomimetic inverse trabecular-pattered scaffolds accelerate bone growth during long segment repair in a sheep critical sized defect, *10th World Biomaterials Congress*, Montréal, Canada
- Tampieri, A., Sprio, S., Ruffini, A., Celotti, G., Lesci, I. G., Roveri, N. (2009). From wood to bone: multi-step process to convert wood hierarchical structures into biomimetic hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering, *Journal of Materials Chemistry*, Vol. 19, pp 4973-4980
- Tarafder, S., Balla, V. K., Davies, N. M., Bandyopadhyay, A., Bose, S. (2013). Microwave Sintered 3D Printed Tricalcium Phosphate Scaffolds for Bone Tissue Engineering, *Journal of Tissue Eng. Regenerative Medicine*, Vol. 7, No. 8, 631-641
- Tay, B. Y., & Edirisinghe, M. J. (2001). Investigation of some phenomena occurring during continuous ink-jet printing of ceramics, *Journal of Materials Research*, Vol. 16, No. 2, pp 373-384
- Thomson, R. C., Yaszemski, M. J., Powers, J. M., & Mikos, A. G. (1996). Fabrication of biodegradable polymer scaffolds to engineer trabecular bone, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, Vol. 7, No. 1, pp 23-38
- Thrivikraman, G., Athirasala, A., Twohig, C., Boda, S. K., & Bertassoni, L. E. (2017). Biomaterials for craniofacial bone regeneration, *Dental Clinics*, Vol. 61, No. 4, pp 835-856

- Trachtenberg, J. E., Placone, J. K., Smith, B. T., Piard, C. M., Santoro, M., Scott, D. W., Fisher, J. P., & Mikos, A. G. (2016). Extrusion-based 3D printing of poly (propylene fumarate) in a full-factorial design, *ACS Biomaterials Science & Engineering*, Vol. 2, No. 10, pp 1771-1780
- Tsang, V. L., Bhatia, S. N. (2004). Three-dimensional tissue fabrication, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 56, No. 11, pp 1635-1647
- Tumbleston J. R., Shirvanyants D., Ermoshkin N., Januszewicz R., Johnson A. R., Kelly D., Chen K., Pinschmidt R., Rolland J. P., Ermoshkin A., Samulski E. T., and DeSimone J. M. (2015). Continuous liquid interface production of 3D objects, *Science*, Vol. 347, No. 6228, pp 1349-1352
- Turner, B. N., & Gold, S. A. (2015). A review of melt extrusion additive manufacturing processes: II. Materials, dimensional accuracy, and surface roughness, *Rapid Prototyping Journal*, Vol. 21, No. 3, pp 250-261
- Uhland, S. A., Holam, R. K., Morissette, S., Cima, M. J., Sachs, E. M. (2001). Strength of Green Ceramics with Low Binder Content, *Journal of The American Ceramic Society*, Vol. 84, No. 12, pp 2809–2818
- Vaezi, M., Seitz, H., & Yang, S. (2013). A review on 3D micro-additive manufacturing Technologies, *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, Vol. 67, No. 5-8, pp 1721-1754
- Van de Witte, P., Dijkstra, P. J., van den Berg, J. W. A., Feijen, J. (1996). Phase behavior of polylactides in solvent–nonsolvent mixtures, *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, Vol. 34, No. 34, pp 2553-2568
- Verhulsel, M., Vignes, M., Descroix, S., Malaquin, L., Vignjevic, D. M., & Viovy, J. L. (2014). A review of microfabrication and hydrogel engineering for micro-organs on chips, *Biomaterials*, Vol. 35, No. 6, pp 1816-1832
- Walker, J. M., Bodamer, E., Krebs, O., Luo, Y., Kleinfehn, A., Becker, M. L., & Dean, D. (2017). Effect of chemical and physical properties on the in vitro degradation of 3D printed high resolution poly (propylene fumarate) scaffolds, *Biomacromolecules*, Vol. 18, No. 4, pp 1419-1425
- Wang, D. Z., Abdulla, R., Parker, B., Samanipour, R., Ghosh, S., Kim, K. (2015). A simple and high-resolution stereolithography-based 3D bioprinting system

- using visible light crosslinkable bioinks, *Biofabrication*, Vol. 7, No. 4, pp 045009
- Wang, J. C., Ruilova, M., & Lin, Y. H. (2017). The development of an active separation method for bottom-up stereolithography system. In 2017 IEEE/SICE International Symposium on System Integration (SII) (pp. 108-114). IEEE
- Wang, M. (2003). Developing bioactive composite materials for tissue replacement, *Biomaterials*, Vol. 24, No. 13, pp 2133-2151
- Webb, P. A. (2001). Volume and density determinations for particle technologies, *Micromeritics Instrument Corp*, Vol. 2, No. 16, pp 01
- Wen, Y., Xun, S., Haoye, M., Baichuan, S., Peng, C., Xuejian, L., Kaihong, Z., Xuan, Y., Jiang, P. & Shibi, L. (2017). 3D printed porous ceramic scaffolds for bone tissue engineering: a review, *Biomaterials science*, Vol. 5, No. 9, pp 1690-1698
- Wettergreen, M. A., Bucklen, B. S., Starly, B., Yuksel, E., Sun, W., Liebschner, M. A. K. (2005). Creation of a unit block library of architectures for use in assembled scaffold engineering, *Computer-Aided Design*, Vol. 37, No. 11, pp 1141-1149
- Williams, J. M., Adewunmi, A., Schek, R. M., Flanagan, C. L., Krebsbach, P. H., Feinberg, S. E., Hollister, S. J., Das, S. (2005). Bone tissue engineering using polycaprolactone scaffolds fabricated via selective laser sintering, *Biomaterials*, Vol. 26, No. 23, pp 4817-4827
- Wu, C., Luo, Y., Cuniberti, G., Xiao, Y., Gelinsky, M. (2011). Three-dimensional printing of hierarchical and tough mesoporous bioactive glass scaffolds with a controllable pore architecture, excellent mechanical strength and mineralization ability, *Acta Biomaterialia*, Vol. 7, No. 6, pp 2644-2650
- Xu, T., Baicu, C., Aho, M., Zile, M., Boland, T. (2009). Fabrication and characterization of bio-engineered cardiac pseudo tissues, *Biofabrication*, Vol. 1, No. 3, 035001
- Yang, N., Quan, Z., Zhang, D., Tian, Y. (2014). Multi-morphology transition hybridization CAD design of minimal surface porous structures for use in

- tissue engineering, *Computer-Aided Design*, Vol. 56, pp 11-21
- Yang, S., Leong, K. F., Du, Z., Chua, C. K. (2001). The design of scaffolds for use in tissue engineering, Part I. Traditional factors, *Tissue Engineering*, Vol. 7, No. 6, pp 679–689
- Yao, H., Wang, J., & Mi, S. (2017). Photo processing for biomedical hydrogels design and functionality: A review, *Polymers*, Vol. 10, No. 1, pp 11
- Yap, Y. L., Wang, C., Sing, S. L., Dikshit, V., Yeong, W. Y., & Wei, J. (2017). Material jetting additive manufacturing: An experimental study using designed metrological benchmarks, *Precision engineering*, Vol. 50, pp 275-285
- Yeong, W. Y., Chua, C. K., Leong, K. F., Chandrasekaran, M. (2004). Rapid prototyping in tissue engineering: Challenges and potential, *Trends Biotechnology*, Vol. 22, No. 12, pp 643-652
- Yeong, W. Y., Chua, C. K., Leong, K. F., Chandrasekaran, M., Lee, M. W. (2006). Indirect fabrication of collagen scaffold based on inkjet printing technique, *Rapid Prototyping Journal*, Vol. 12, No. 4, pp 229-237
- Yeong, W. Y., Chua, C. K., Leong, K. F., Chandrasekaran, M., Lee, M. W. (2007). Comparison of drying methods in the fabrication of collagen scaffold via indirect rapid prototyping, *Journal of Biomedical Material Research Part B Applied Biomaterials*, Vol. 82B, No. 1, pp 260-266
- Yoshikawa, H., Tamai, N., Murase, T., Myoui, A. (2009). Interconnected porous hydroxyapatite ceramics for bone tissue engineering, *The Royal Society Interface*, Vol. 6, No. 3, pp 341-348
- Zhang, L., Yang, G., Johnson, B. N., & Jia, X. (2018). Three-dimensional (3D) printed scaffold and material selection for bone repair, *Acta biomaterialia*, Vol. 84, pp 16-33.







ISBN: 978-625-7279-93-2