

Effect of Design on Bone Tissue Scaffolds Produced via 3D Printer

 Deniz EKMEKÇİOĞLU^{1*} , Ceren PEKŞEN² 
¹Ondokuz Mayıs University Faculty of Fine Arts, Department of Industrial Design, 55100, İlkadım, SAMSUN

²Ondokuz Mayıs University Faculty of Fine Arts, Department of Ceramic and Glass, 55100, İlkadım, SAMSUN

Graphical/Tabular Abstract

Article info

Research article
 Received:18/10/2020
 Revision:25/12/2020
 Accepted:18/01/2021

Highlights

- Bioceramics Production.
- 3D printer Technology.
- Bone Tissue Design.

Keywords

3D printer
 Bioceramics
 Design
 Bone Tissue Scaffold

In this study, the use of polymers and bioactive ceramics together in biomaterials designed for bone tissue engineering applications was discussed to successfully imitate bone tissue structure. In this context, as technologies such as three-dimensional printing develop, considering the advances in the ability to control bone microarchitecture, the effect of these technologies on the production of bone tissue scaffolds has been examined.

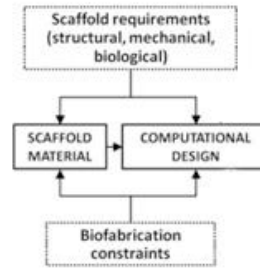


Figure A. Flowchart of the early key steps in the design of scaffolds.

Purpose: In this study, bone tissue scaffolds structures and their production with 3D printers are examined. Production techniques with 3D printers were examined and the effects of biomaterials on the designs of bone tissue scaffolds were discussed.

Theory and Methods: Design effect of bone tissue scaffolds produced with 3D printer is explained step by step. Firstly, bioactive ceramics, which are widely used as bone tissue scaffolds, were mentioned, and then 3D printer technology was described as a production technique. After the requirements for biologically designing a scaffold were laid out, the comparison table of various 3D printer techniques used to print scaffolding in tissue engineering was examined along with advantages and disadvantages.

Results: Many production techniques have been used in the design of tissue scaffolds. However, most of these scaffolds have significant disadvantages with their geometric constraints and / or material properties of the final textured material. In this context, biological justifications are added to the design parameters. Considering the chemical structures of bioactive ceramics and the resulting product and production technology allowed by this material category, experimental methods can be constructed in the design of different tissue scaffolds because of these constraints.

Conclusion: Bone is a natural composite structure, and materials to be used as tissue scaffolds should also have biocompatible and mechanically similar properties to bone tissue. New bone formation has been achieved with the production of composite biomaterials containing natural and synthetic polymers and bioceramics.

Different methods have been used in the production of bone scaffold according to printing principles and material types, but with the development of technologies such as three-dimensional printing, the opportunity to control bone microarchitecture has emerged. 3D printers open up new possibilities for bone scaffold design, the design process and the test phases.



Effect of Design on Bone Tissue Scaffolds Produced via 3D Printer

Deniz EKMEKÇİOĞLU^{1*}, Ceren PEKŞEN²

¹Ondokuz Mayıs University Faculty of Fine Arts, Department of Industrial Design, 55100, İlkadım, SAMSUN

²Ondokuz Mayıs University Faculty of Fine Arts, Department of Ceramic and Glass, 55100, İlkadım, SAMSUN

Abstract

The design of the bone scaffolds changes and develops with the developing technology and production methods. Degenerative diseases which are one of the design needs like osteoporosis, result in bone pathologies such as, degeneration and loss of bone tissue, adversely affecting quality of life and living standards. Therefore, the development of three-dimensional bioactive bone tissue scaffolds for bone regeneration come into prominence in tissue engineering. Polymers and bioactive ceramics are used as biomaterials designed for bone tissue engineering applications that bone tissue structure can be successfully imitated. Bone tissue scaffolds produced with hydroxyapatite (HA) and bioactive glasses have a clinical potential for bone regeneration due to their high biocompatibility and binding properties to bone tissue. However, the mechanical properties of HA and bioactive glass bone tissue scaffolds, which are designed to be porous like bone tissue, are not particularly suitable for load bearing applications. HA based composites are produced by adding secondary phases such as ceramic, metal, polymer, and glass to improve the mechanical properties. A variety of manufacturing methods such as stereolithography, powder layered fusion material extrusion, binder jetting and three-dimensional (3D) printing are applied to fabricate bone tissue scaffolds according to the printing principles and selection of materials. Conventional methods offer limited control over pore size, geometry, and interdependence for this production. However, 3D printing technologies have evolved, progress has been recorded in the ability to control bone micro-architecture.

Makale Bilgisi

Araştırma makalesi
Başvuru: 18/10/2020
Düzeltilme: 25/12/2020
Kabul: 18/01/2021

Keywords

3D printer
Bioceramics
Design
Bone Tissue Scaffold

Anahtar Kelimeler

3B yazıcı
Biyoseramikler
Tasarım
Kemik Doku İskelesi

3B Yazıcıların Kemik Doku İskeleleri Tasarımına Etkisi

Öz

Kemik doku iskelelerinin tasarımı gelişen teknoloji ve üretim metodları ile değişmekte ve gelişmektedir. Tasarım ihtiyaçlarından bir tanesi olan dejeneratif hastalıklar sonucu ortaya çıkan osteoporoz nedeni ile kemik dokusu deformasyonu ve kaybı gibi kemik patolojileri, yaşamın kalitesini ve yaşam standartlarını olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle kemik rejenerasyonu için üç boyutlu biyoaktif kemik doku iskelelerinin geliştirilmesi, doku mühendisliği alanında büyük önem kazanmıştır. Kemik doku yapısının başarılı bir biçimde taklit edilebilmesinde kemik doku mühendisliği uygulamaları için tasarlanan biyomalzemelerde polimerler ve biyoaktif seramikler kullanılmaktadırlar. Hidroksiapatit (HA) ve biyoaktif camlar ile üretilmiş kemik doku iskeleleri yüksek biyoyumluluğa ve kemik dokusuna bağlanma özelliğine sahip olduğundan dolayı kemik rejenerasyonu için klinik potansiyele sahiptir. Ancak kemik dokusuna benzer gözenekli olarak tasarlanan HA ve biyoaktif cam kemik doku iskelelerin mekanik özellikleri özellikle yük taşıyan uygulamalar için uygun değildir. Mekanik özellikleri iyileştirmek amacıyla seramik, metal, polimer ve cam gibi ikincil fazların ilavesiyle HA bazlı kompozitler üretilmektedir. Kemik iskelesi üretiminde baskı prensipleri ve malzeme seçimine göre stereolitografi, toz tabakalı füzyon, malzeme ekstrüzyonu, binder jetleme ve üç boyutlu (3B) yazıcı ile şekillendirme gibi çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Geleneksel yöntemler; gözenek boyutu, geometrisi ve birbirine bağlılığı üzerinde sınırlı kontrol imkânı sunmaktadır. Ancak 3B yazıcı teknolojileri geliştikçe, kemik mikro mimarisini kontrol edilebilme becerisinde ilerlemeler kaydedilmiştir.

1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Dejeneratif hastalıklar sonucu ortaya çıkan osteoporoz nedeni ile kemik dokusu deformasyonu ve kaybı gibi kemik patolojileri, yaşamın kalitesini ve yaşam standartlarını olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle kemik rejenerasyonu için kemik doku iskelesi temelli doku mühendisliği yaklaşımları büyük önem kazanmıştır. Kemik doku mühendisliği, fiziksel, kimyasal ve mekaniksel olarak kemik hücre dışı matrisini taklit edebilecek doku iskeleleri ile, vücutta hasarlı ya da işlev göremeyen kemik dokunun rejenerasyonunu veya onarımını amaçlamaktadır. Makroskobik ve mikroskobik ölçekte hiyerarşik bir yapıya sahip olan Kemik dokusu hücrelerin ve diğer organik bileşenlerin yanı sıra, nano boyuttaki inorganik yapılar olan hidroksiapatitlerin (HA) kollajen fiberler üzerine yerleşmesi ile oluşan doğal bir kompozit yapıdır. Doku iskelesi olarak kullanılacak malzemelerin de biyolojik olarak uyumlu, mekaniksel olarak kemik dokusuna benzer özelliklere sahip olması ve hücre adezyonunu ve çoğalmasını kolaylaştırmak için birbirine bağlı gözeneklerle yapılması gerekmektedir. Araştırmalarda, doğal ve sentetik polimer ve biyoseramiklerin bulunduğu kompozit biyomalzemeler üretilmiş ve yeni kemik oluşumunun gerçekleştiğini gösteren sonuçlar elde edilmiştir [1-5].

Kemik doku yapısının başarılı bir biçimde taklit edilebilmesi için, kemik doku mühendisliği uygulamalar için tasarlanan biyomalzemelerde polimerler ve biyoaktif seramikler bir arada kullanılmaktadırlar. Biyobozunur özellikteki polimerler üç boyutlu yapının elde edilmesini sağlarken, biyoaktif özelliğe sahip seramikler osteoindüktif özellikleriyle kemik rejenerasyonunu hızlandırır [5-7].

Kemik iskelesi üretiminde baskı prensipleri ve malzeme türlerine göre stereolitografi (kütle polimerizasyonu), toz tabakalı füzyon (lazer sinterleme), malzeme ekstrüzyonu (kaynaştırılmış biriktirme imalatı) ve binder jetleme (toz bazlı 3BP) gibi çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Geleneksel yöntemler, gözenek boyutu, geometrisi ve birbirine bağlılığı üzerinde sınırlı kontrol imkânı sunmaktadır. Ancak üç boyutlu baskı gibi teknolojiler geliştikçe, kemik mikro mimarisini kontrol edilebilme becerisinde ilerlemeler kaydedilmiştir [8, 9].

2. BİYOAKTİF SERAMİKLER (BIOACTIVE CERAMICS)

Vücudun zarar gören veya işlevini yitiren parçalarının onarımı, yeniden yapılandırılması veya yerini alması için özel tasarımı seramikler geliştirilmiştir. Bu amaçla kullanılan seramikler “biyoseramikler” olarak adlandırılmaktadır. Biyoseramikler, biyo inert (Al_2O_3 ve ZrO_2), biyoaktif (hidroksiapatit ve biyoaktif camlar) ve biyobozunur (HA ve trikalsiyumfosfat) olmak üzere üç grupta incelenirler. Biyo inert seramikler doku ile mekanik bağ oluştururken biyoaktif seramikler doku ve implant arasında kimyasal bağ yaparak etkileşirler. Biyoaktiflik biyomalzemenin kemiğe bağlanabilme yeteneğidir. Biyoaktif seramikler blok, gözenekli madde ve granül şeklinde üretilebilirler ve yaygın olarak kemik dolgu malzemesi olarak kullanılmaktadırlar. Biyobozunur seramikler ise doku ile yer değiştirmektedirler [10-12].

Biyoseramikler iskeletteki sert bağ dokusunun tamiri veya yenilenmesinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu malzemelere olan gereksinim, özellikle ilerleyen yaşa bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Kemik yoğunluğu ve dayanımının 30 yaşından itibaren azalması nedeni ile yaşlılarda kemikler çok kırılabilir olur. Bunun sonucunda kemik üreten hücreler, yani osteoblastların yeni kemik üretiminde ve kemikte oluşan mikro çatlakların kapanmasındaki üretkenliği azalmaktadır. Ortalama insan ömrü 80 yıl olarak düşünülürse, 60 yaş civarında bağ dokusu için yedek malzeme gereksinimi başlamakta ve en az 20 yıl boyunca biyoseramiklere ihtiyaç duyulmaktadır [13].

Biyoseramiklerin kullanımını sınırlayan nedenlerin en önemlileri, bazı klinik uygulamalardaki yavaş ilerleyen çatlaklar, yorulma ve değişik darbe ve basınçlara dayanımlarının özellikle yük taşıyan bölgelerde yeterli olmamasıdır. Bu olumsuzlukları önlemek için kullanılan iki yeni yaklaşımdan birisi, biyoaktif kompozitler, diğeri ise biyoaktif seramiklerle yapılan kaplamalardır [11]. Biyoseramikler oksit seramikleri, kalsiyum fosfat seramikleri ve cam ve cam seramikler olarak üç grupta incelemek mümkündür; Oksit seramikler, inert yapıda olan ve oksijen iyonlarının oluşturduğu düzlemde metal iyonlarının dağılması ile oluşan polikristalin seramiklerdir. Oksit seramiklerin Alümina (Al_2O_3) ve Zirkonya (ZrO_2) olmak üzere iki önemli çeşidi bulunmaktadır [14].

Genel olarak bakıldığında, tek fazlı biyoaktif camlar örneğin biyocam insan kemiği uygulamalarında gerekli mekanik mukavemeti göstermezler. Biyoaktif camların en önemli özelliği çok yüksek reaksiyon hızına sahip olup, doku ile hızlı bir şekilde bağlanmayı sağlamasıdır. En önemli dezavantajları ise düşük mekanik mukavemete ve düşük kırılma tokluğuna sahip olmalarıdır [15-17]. Biyoaktif camlar kolay ve seri üretim için uygun bir teknik olan geleneksel ergitme yöntemi ile üretilebilirler. Bu yöntem ile üretilmelerine rağmen her bir üretim basamağında hassas davranılması gerekmektedir. Bunun sebebi son ürünün insan vücudunda kullanılacak olmasıdır. Kimyasal kirlenmeler minimuma indirilmeli, oksit malzemeler yüksek saflıkta seçilmeli, silika yüksek saflıkta ve flint kalitesinde olmalıdır [14, 18].

Biyoaktif camların kemik dokusu ile güçlü bağ kurabilme yeteneklerinden dolayı hasar görmüş kemik dokusunun tamiri ve onarımında kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Biyoaktif camlar fiziksel solüsyona maruz kaldıklarında silika gruplarının bazıları kalsiyum, fosfor veya sodyum ile yer değiştirebilmektedir ve yüzeylerinde amorf kalsiyum fosfat tabakası oluşmaktadır. Bu tabaka birkaç gün içerisinde kemik içerisindeki mineral faz ile kimyasal ve fiziksel olarak aynı ve yüzeyler arası bağlanma için gerekli olan biyolojik olarak aktif hidroksikarbonatapatit (HCA) tabakasına dönüşerek kristalleşmektedir. Kemiğe bağlanma işlemi 12 reaksiyon basamağı ile gerçekleşmektedir. İlk 5 reaksiyon basamağı dokulara bağlı değildir ve kristalin HCA tabakasının oluşması ile sonuçlanmaktadır. Daha sonraki basamaklarda ise implantın kemik dokusuna bağlanması gerçekleşmektedir. Böylece doku ve implant arasında kimyasal bağlanma gerçekleşmektedir. Aynı zamanda vücuda implant olarak uygulanan biyoaktif camların yüzeyinin temas ettiği kemik dokuyu geliştirdiği bilinmektedir [19]. Ayrıca in vitro çalışmalar biyoaktif camların osteoblast, fibroblast ve endotel hücrelerinin büyümelerini ve olgunlaşmalarını teşvik ettiğini göstermektedir. Yapılan son çalışmalarda biyoaktif camlardan açığa çıkan iyonların osteoblast hücrelerinde hücresel cevapta rol oynayan genleri aktive ederek osteoblast hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını artırdığı tespit edilmiştir [14, 20].

Biyoseramiklerin biyolojik ve mekanik özellikleri kimyasal kompozisyonlarına ve yapılarına bağlıdır ve bu özellikleri üretim yöntemi, farklı element katkıları ve kompozit yapılar oluşturulması ile kolaylıkla değiştirilebilmektedir. Hidroksiapatit, kırılma ve düşük kırılma tokluğundan dolayı zayıf mekanik özelliklere sahiptir ve yük taşıyıcı uygulamalarda kullanımını kısıtlamaktadır. HA bazlı kompozitler (HA-alümina, HA-zirkonya, HA-visker ve HA-biyocam) mekanik özellikleri iyileştirmek amacıyla seramik, metal, visker gibi ikincil fazların ilavesiyle üretilmektedir [9, 14, 21].

Batra ve Kapoor (2010), tarafından yapılan çalışmada cam takviyeli hidroksiapatit kompozitlerin mekanik özellikleri incelenmiş ve ağırlıkça %10 cam ilaveli kompozitlerin HA'dan daha iyi basma mukavemeti ve sertlik değerlerine sahip olduğu görülmüştür [22]. Göller ve ark. (2003) tarafından yapılan çalışmada ise HA'nın farklı sinterleme sıcaklıklarında ağırlıkça %5 ve %10 biyocam takviyesi ile mekanik özelliklerin iyileştirilmesi araştırılmış ve biyocam takviyeli camlarda daha iyi mekanik özellikler saptanmıştır [23].

3. ÜÇ BOYUTLU YAZICI TEKNOLOJİSİ (3D PRINTER TECHNOLOGY)

3B yazıcı teknolojisi, otomotiv ve havacılık endüstrilerinde otomobil ve uçak parçalarının prototiplerini üretmek için, mimarlık dünyasında yapısal modellerin basılması için, tüketici ürünleri endüstrisinde prototip geliştirme için kullanılmaktadır [24]. Bu çerçevede tıbbi uygulamalar için de 3B baskı teknolojisi hızla gelişmekte ve sağlık hizmetlerinde oldukça etkili değişimlere yol açmaktadır. Hem günümüzdeki kullanım alanları hem de gelecekteki potansiyel aşamalar için 3B yazıcı, kişiye özel protezlerin, implantların ve anatomik modellerin oluşturulması, ilaç dozaj formlarının yapılandırılması, uygulanması ve keşifleri ile ilgili farmasötik araştırmalarda doku ve organ üretimi dahil olmak üzere çeşitli genişlikteki imkanlara olanak sağlamaktadır [25]. Biyoseramik malzeme, kusurlu dokular için kemik doku iskelelerin üretiminde kullanılmaktadır. Kemik dokusu mühendisliği için en kritik adımlardan biri üretimdir. 3B baskı, kemik doku iskelesi inşası için yüksek kontrol edilebilirlik ve tasarım bağımsızlığı nedeniyle özel tasarım iskele imalatı için tercih edilen bir üretim tekniktir [8].

İdeal bir doku iskelesine ait tüm faktörler belli olsa da biyomalzeme seçimi ve üç boyutlu şekillerin özgülüğü ile ilgili zorluklar devam etmektedir [26]. Yaygın olarak kullanılan biyomalzemeler; polimerler (sentetik ve doğal), seramikler ve metallerdir [9, 11, 21]. Her biyomalzemenin spesifik malzeme ve mekanik özellikleri, işleme-üretim yöntemleri, kimyasal özellikleri, hücre-malzeme etkileşimleri ve çeşitli

etik onay mekanizmaları vardır [26]. 3B doku iskelelerin imalatında birçok çeşit teknik kullanılmıştır. Bu teknikler; mürekkep püskürtmeli 3B yazıcı, biyoyazıcı, erimiş birikimi modelleme (FDM), seçici lazer sintereleme (SLS), stereolitografi (SLA), elektrospinning, dolaylı 3B baskı, lamine nesne imalatı (LOM) ve ekstrüzyon bazlı 3B baskıdır [9, 24, 27].

Genel olarak, geleneksel teknikler kullanılarak hassas kontrol ile karmaşık iskele mikro mimarileri oluşturmak zordur. Bununla birlikte, bilgisayar destekli tasarımın 3B baskı teknolojisi ile baskının kemik dokusu mühendisliğine entegrasyonu, doku iskelelerinin verimliliğini ve yapılarındaki gözenekli doku oluşumlarını büyük ölçüde arttırmıştır [9]. Öte yandan, anatomik olarak doğru cerrahi modellerin üretimi, hastaya özgü geometrilere göre tasarlanan doku iskelelerinin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. Üç boyutlu üretimi içeren teknolojiler, iç gözenek mimarileri içeren karmaşık geometrilere sahip gözenekli yapı iskelelerinin üretimine izin veren gözenekli malzemelerin imal edilmesini ön plana çıkartmıştır [28].

Seramik malzeme kullanarak üç boyutlu baskı yapmayı sağlayan ekstrüzyon bazlı 3B baskı teknolojisi bu tip olanakları sağlayan üretim yapılarından biridir. Seramik hammaddeden hazırlanan ve üç boyutlu ve gözenekli bir mimari tasarımını sağlayan bu yapı kimyasallar ve organik bağlayıcılar aracılığıyla çalışır [28]. Katmanlar halinde montaj tekniği olarak doğrudan mürekkep yazma, yapıları polimerik, sol-jel ve seramik mürekkepleri içeren malzemelerle imal etmek için kullanılmıştır. Teknik, yapısı bir bilgisayar tasarımını izleyen iskeleleri inşa etmek için kullanılabilir. Bu şekilde iskele mimarisi ile istenen mekanik yanıtı elde etmek, kemik rejenerasyon sürecini hızlandırmak ve anatomik kortikal-trabeküler yapı ile kemik oluşumunu yönlendirmek için kontrol edilebilir ve optimize edilebilir [29].

Hiyerarşik görüntü tabanlı veya CAD teknikleri kullanılarak oluşturulan karmaşık iskele mimari tasarımları geleneksel teknikler kullanılarak kolayca oluşturulamaz [30]. Bunun yerine, iskele mimarileri, toplu olarak iskele imalat yöntemleri olarak bilinen katman katman üretim süreçleri kullanılarak inşa edilmelidir. Genel katman üretim süreçleri; 3B bilgisayar modeli oluşturmak 3B bilgisayar modelini yazılımla 2B görüntülerin bir yapı dosyasına dilimlemek, bilgisayar kontrollü bir katman prosesi ile inşa etmek ve nano mimaride yüzey modifikasyonu gibi herhangi bir son işlemle bitirmeyi içermektedir [26].

3B yazıcı işlemi organ yapısının CAD ortamına geçirilmesi ile başlamaktadır. Genellikle bu işlem görüntüleme cihazlarından elde edilen 2B görüntü dilimlerinin bir 3B yapı oluşturması için birbirinin üzerine derlenmesi ve istiflenmesidir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme bu işlemler için yardımcı elemanlardır. Bu görüntüleme teknolojileri, kesitli organ dilimlerini almaya ve bunları 3B görüntülere derlemeye yardımcı olarak, iskelelerin tasarımının doğal organın yakın bir temsili olmasını sağlar [27].

3B yazıcı işlemi ise şu şekilde çalışmaktadır [31]. Tanımlanmış bir biyoseramik granül tabakası inşa platformunda biriktirilir. Bir mikro dağıtım valfi bağlayıcıyı toz yüzeyine atar ve granülleri seçilen bölgelerde bağlar. Basılan her tabakadan sonra platform tabaka kalınlığına göre alçaltılır ve eski tabaka üzerine yeni seramik tozu bırakılır. Tüm işlemi bitirdikten sonra, parçanın iç yapısında kalan bağlı olmayan tozu gidermek için hafif hava akışı kullanılır [9, 24].

4. 3 BOYUTLU YAZICI TEKNOLOJİSİNİN TASARIMA ETKİSİ (EFFECT OF 3D PRINTER TECHNOLOGY ON DESIGN)

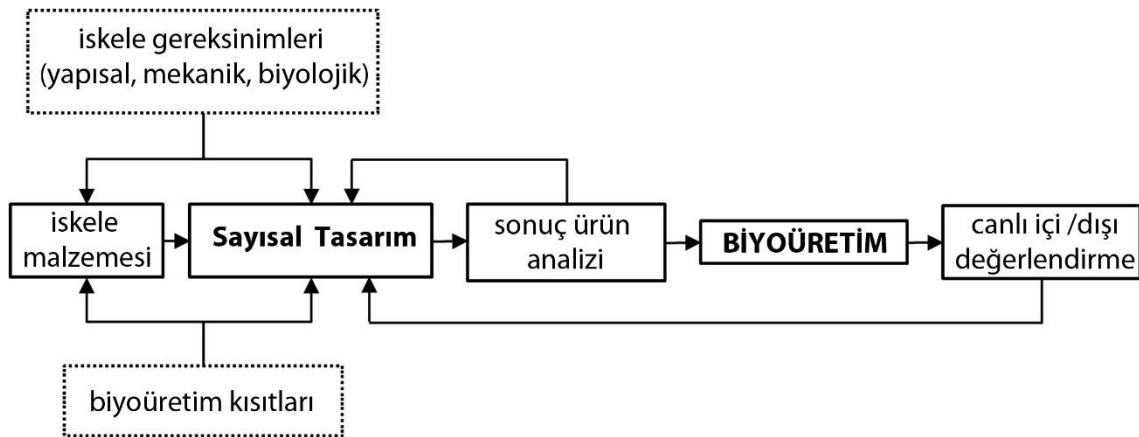
3B yazıcı teknolojilerinin teknolojik devrimlerden biri olacağı konusunda artan bir fikir birliği bulunmaktadır. Özellikle tasarım süreçlerinin hızlı bir şekilde üretime dönüşebilmesi ve test edilebilmesi hem üretimdeki kişiselleştirmeyi hem de probleme uygun üretimin kurgulanmasını sağlamaktadır. Bu durum tasarım alanları ile sağlık alanlarının birlikte çalışma olanaklarını da yaratmaktadır [32]. Bu özellikler, 3B yazıcıların sağlık alanında da etkin bir şekilde kullanılmasına olanak vermektedir. 3B baskı teknolojisi, tıp alanında 2000'li yılların başından itibaren ilk kez dış implantlarının ve özel protezlerin yapımında kullanılmıştır. O zamandan günümüze kadar tıbbi uygulamalarda 3B yazıcı teknolojisi oldukça gelişmiştir. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda, kemikler, kulaklar, dış iskeletler, çene kemiği, gözlükler, hücre kültürleri, kök hücreler, kan damarları, vasküler ağlar, dokular ve organların yanı sıra yeni dozaj formları ve ilaç üretmek için 3B yazıcı teknolojileri kullanılmıştır. 3B yazıcının mevcut tıbbi

kullanımları; doku ve organ imalatı, protez, implant ve anatomik modeller yaratmak; ilaç keşfi, doğum ve dozaj formları ile ilgili farmasötik araştırmalar gibi alanlar ile sınıflandırılmaktadır [9, 33].

3B yazıcı teknolojisi, hastaya özel ihtiyaçlara göre isteğe bağlı olarak düşük hacimli veya tekil ürün üretim kabiliyeti nedeniyle biyomedikal cihaz tasarımında ve doku mühendisliğinde de önemli avantajlar oluşturmaktadır [34]. Bu teknolojiler içinde tıbbi görüntüleme araçları, bilgisayar destekli tasarım ve biyomimetik yaklaşımlar gibi araçlar kullanılarak kemik doku iskeleleri için yeni geometrilere yardımcı olabilecek bilgisayar kaynakları, bilgisayar destekli üretim çeşitliliği ve hızlı prototipleme teknolojileri ortaya koyarlar. Bu durum da malzeme bilimine ve yeni mikro üretim teknolojilerine çeşitli avantajlar sunmaktadır [15].

Birçok önemli aşamanın gerçekleştirilmesine rağmen, organ üretiminde veya 3B baskı ile tüm organın inşasında önemli zorluklarla karşılaşmaktadır. Plastik cerrahiden kanser tedavisine ve doğum kusurlarının tedavisinden ampute'ler için protezlere kadar tıpın tüm alanları, 3B baskı ile yaşam kalitesini artırmak veya hastaların daha uzun yaşamasına yardımcı olmak için atılımlar aramaktadır [34]. Malzeme bilimde, yüksek mekanik mukavemete sahip gözenekli yapılar geliştirme yeteneği, farklı ihtiyaçlarla ortaya çıkan uygulamalar için önemlidir. Bu doğal malzemelerin olağanüstü mekanik özellikleri, güç/yoğunluk ve sertlik/yoğunluk oranını optimize etmede oldukça verimli olan anizotropik yapılarına atfedilir. Doğal malzemelerde, olağanüstü mekanik ve zarif mikroyapının benzersiz kombinasyonu bulunmaktadır [29].

Seramik ve biyoaktif cam malzemelerden oluşan doku iskelelerinin tasarımında malzeme özellikleri de ön plana çıkmaktadır. Seramiklerin yalnız kullandıklarında sert ve kırılğan olmaları, mekanik özelliklerinden dolayı uygunsuz bozulma göstermeleri, biyoaktif cam malzemelerin doğal kırılğan olmaları, emilim oranının ayarlanmasının zor olması, zorlu tedavi durumlarında yapıların 3 boyutlu manipülasyon zorlukları, toksin metal iyonları salınım potansiyelleri bu malzemelerle gerçekleştirilecek 3B baskıların tasarımını etkilemektedir [9]. İskele tasarımı, mikro-mimarilerin doku gereksinimleri ve üretim süreci kısıtlamaları temelinde siliko içinde yaratıldığı ve rafine edildiği için giderek tekrarlanan bir süreç haline gelmektedir. Bu tasarım paradigmasına genel bir bakış Şekil 1'de yer almaktadır [35].



Şekil 1. İskele tasarımındaki önemli adımların akış şeması [35].

İskele tasarımındaki yaklaşımlar, istenen mekanik fonksiyon ve kütle taşıma (yani geçirgenlik ve difüzyon) özelliklerine ulaşmak ve bu yapıları keyfi ve karmaşık 3B anatomik şekiller içinde üretmek için hiyerarşik gözenekli yapılar oluşturabilmelidir. Hiyerarşik, nanometreden milimetre seviyesine kadar ölçeklerdeki özelliklerin, iskelenin birbiriyle çelişen mekanik işlev ve toplu taşıma ihtiyaçlarını ne kadar iyi karşıladığını belirleyeceği anlamına gelir [30]. Malzeme kimyası, işlemeyle birlikte, bir iskelenin elde edebileceği maksimum fonksiyonel özellikleri ve hücrelerin iskeleyle nasıl etkileştiğini belirler. Bununla birlikte, hücre beslenmesi için kütle taşıma gereksinimleri, hücre göçü için gözenekli kanallar ve hücre eki için yüzey özellikleri gözenekli bir iskele yapısını gerektirir. Bu çerçevede 3B teknolojisi hem malzeme hem de üretim yöntemi açısından hücre yapısı için uygun tasarım ortamları oluşturmaktadır. Üretilen doku iskeleler, iyi karakterize edilmiş mekanik ve taşıma özelliklerine sahip farklı element birimleri kullanılarak tasarlanmaktadır. İskele rekonstrüksiyonu için spesifik kriterlerin kullanılması, her bir tasarım

parametresinin genel iskele üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır [35]. Seçilen imalat süreci ışığında da farklı tasarım yöntemleri önerilmiştir (Tablo 1) [24, 28, 31].

Tablo 1. Doku mühendisliğinde iskeleleri basmak için kullanılan çeşitli 3B yazıcı tekniklerinin karşılaştırma tablosu [24, 28, 31, 39, 40].

3B Yazıcı Yöntemi	Avantajları	Dezavantajları
<i>Kartuşlu 3B Yazıcı (3DP)</i>	<i>Kullanılabilir malzemeler açısından çok yönlüdür</i> <i>Çıkıntı veya karmaşık yapılar için destek gerekli değildir</i>	<i>Toksin oluşturma potansiyeli yüksek (bağlayıcıların tamamen temizlenememesi)</i> <i>Lazer sinterlemeye kıyasla düşük mekanik mukavemetli sonuçlar</i> <i>Zaman alıcı (işlem sonrası)</i>
<i>Biyoyazıcı</i>	<i>Canlı hücreleri yazabilir</i> <i>Yumuşak doku uygulaması</i>	<i>Yazıcı ucu boyutu kısıtlıdır (işleme sırasında sitotoksin olmamalıdır)</i> <i>Karmaşık şekiller yazdırmak için destek yapısı gerektirir</i>
<i>Erimiş Birikimi Modelleme (FDM)</i>	<i>Az sitotoksin üretir.</i> <i>Nispeten ucuz (yazıcı ve materyaller)</i>	<i>Malzemelerde sınırlama (genellikle termoplastik gerektirir)</i> <i>Kullanılan malzemeler biyolojik olarak parçalanamaz</i> <i>Çıkıntılar ve karmaşık şekiller için destek yapısı gerektirir</i> <i>Son işlem gerekebilir</i> <i>Düşük Çözünürlük</i>
<i>Seçici Lazer Sinterleme (SLS)</i>	<i>Yüksek mekanik mukavemete sahip iskele sağlar</i> <i>Toz yatağı karmaşık yapılara destek sağlar</i> <i>İyi çözünürlük</i>	<i>Sınırlı malzeme (büzülme ve ısıya dayanıklı olmalıdır)</i> <i>Çok yüksek sıcaklık gerekir (1400°C'ye kadar)</i> <i>Pahalı ve zaman alıcı (işleme ve işleme sonrası)</i>
<i>Stereolitografi (SLA)</i>	<i>Çok yüksek çözünürlük</i> <i>Üretim hızı</i> <i>Pürüzsüz yüzey kalitesi</i>	<i>Malzemeler fotopolimerler olmalıdır</i> <i>Pahalı (iki foton yazıcı)</i> <i>Çıkıntı ve karmaşık nesnelere için destek sistemi gereklidir</i>
<i>Elektrospinning</i>	<i>İmalat hızı</i> <i>Hücre baskısı</i> <i>Yumuşak doku mühendisliği</i> <i>Düşük kesme gerilimi (biyoelektrospreying)</i>	<i>Elyafların rastgele yönlendirilmesi</i> <i>Düzensiz olmayan gözenek boyutları</i> <i>Yüksek voltaj (1-30 kV) gereksinimleri</i>
<i>Dolaylı 3B baskı</i>	<i>Prototipleme / üretim öncesi için iyi</i> <i>Kalıp alındıktan sonra malzeme çok yönlülüğü döküm</i>	<i>Biyo uyumluluk için tescilli mumlar gerektirir (Balmumu Baskı)</i> <i>Düşük doğruluk / çözünürlük</i> <i>Döküm için gerekli kalıp</i> <i>Uzun üretim süreleri (kalıp → döküm → işleme → ürün)</i>
<i>Robotik destekli biriktirme / robocasting</i>	<i>Seramikler için verimli üretim</i>	<i>Farklı malzemeler kullanılmamakta</i>

3B yazıcı teknolojileri arasında toz bazlı üç boyutlu baskı, kemik doku iskelesi üretimi için sıklıkla kullanılmaktadır. Toz bazlı üç boyutlu baskının en önemli avantajı, polimerlerden seramiklere hem saf hem de katkılı geniş bir yelpazede kemik doku iskelesi oluşturabilmesidir [31]. Günümüzde toz bazlı 3B baskı ile hastanın kendi anatomik bilgilerinden elde edilen verileri kullanarak seramik esaslı özel tasarım kemik implantları geliştirilmeye başlanmıştır. 3B baskı, karmaşık iç yapılara ve yüksek çözünürlüğe sahip hidroksiapat bazlı kemik doku iskeleleri üretimine olanak tanımaktadır [9, 26, 31, 36]. 3B yazıcı teknolojisi sonrasında oluşturulan ideal kemik iskelesi, implante edilecek dokuya benzer mekanik özelliklere sahip biyolojik olarak uyumlu ve parçalanabilir bir materyalden oluşmalıdır. İskelelerin tasarımında kemik dokularının yerine kalıcı olarak yer almayacakları dikkate alınmalıdır. İdeal olarak konakçı hücreleri, hücre dışı matrisi biriktirmek için kolaylaştırıcı bir iskelete sahip olmalı ve zaman içinde iskele yapısını değişmesine olanak sağlamalıdır. Kemik doku iskelesinin 3B mimarisi, hücrenin ve besin maddesinin taşınmasına izin vermek için birbirine bağlı bir yapıya sahip oldukça gözenekli olmalı ve yüzeyi aynı zamanda hücre bağlanmasını, çoğalmasını ve farklılaşmasını kolaylaştırmak için optimize edilmelidir. Cerrahi bir bakış açısı oluşturmak için, kemik doku iskele malzemesinin ayrı kemik kusurlarının yerinde tedavisine imkân vermek için farklı şekil ve boyutlarda kolaylıkla manipüle edilebilmelidir [9, 37-39].

Tablo 2. *Biyolojik olarak bir iskele tasarımı için gereksinimlerin şematik gösterimi [35].*

Tasarım Parametreleri	Biyolojik Gerekçe
<i>Biyomalzeme bileşimi</i>	<i>Hücre canlılığının ve çoğalmasının desteklenmesi</i> <i>İmplantasyon için uygun</i>
<i>Gözeneklilik</i>	<i>Hücre alımının, toplanmasının ve farklılaşmasının desteklenmesi</i> <i>Vaskülarizasyonun desteklenmesi</i>
<i>Mimari (gözenek boyutu, şekli ve ara bağlantı)</i>	<i>3B doku büyümesinin desteklenmesi</i> <i>Yeni dokunun morfolojisini kontrol edilmesi</i> <i>Hücre çoğalmasının desteklenmesi</i> <i>Belirli soylara hücre farklılaşmasının desteklenmesi</i>
<i>Mekanik özellikler</i>	<i>Mekanik yüklemenin desteklenmesi</i>
<i>Toplu taşıma özellikleri</i>	<i>Gaz ve besin difüzyonunun desteklenmesi</i>
<i>Bozulma oranı</i>	<i>Yeni doku büyümesine izin verilmesi</i> <i>ECM yeniden düzenlemesine izin verilmesi</i> <i>Doku iyileşme oranı</i>

Doku iskeleleri tasarımında birçok sayıda üretim tekniği kullanılmıştır. Bununla birlikte, bu iskelelerin çoğu, geometrik kısıtlamaları ve / veya nihai dokulu malzemenin malzeme özellikleri ile ilgili önemli dezavantajlara sahiptir. Bu çerçevede tasarım parametrelerine biyolojik gerekçeler de eklenmektedir (Tablo 2) [24, 27, 34, 39]. Giannitelli ve ark. (2014)'nın belirlemiş olduğu parametreler doku iskelesi tasarımında biyolojik parametreler için bize belirli bir kısıt tablosu sunmaktadır. Biyoaktif seramiklerin kimyasal yapıları ve bu malzeme kategorisinin izin verdiği sonuç ürün ve üretim teknolojisi düşünüldüğünde bu kısıtlar ve Tablo 1'deki üretim teknolojileri değerlendirmeleri sonucunda farklı doku iskeleleri tasarımında deneysel yöntemler kurgulanabilir [35].

5. SONUÇ (CONCLUSION)

Kemik dokusu deformasyonu ve kaybı ile yaşamın kalitesini ve yaşam standartlarını olumsuz etkileyen osteoporozun önüne geçmek için kemik rejenerasyonunun sağlanması gerekmektedir. Kemik doğal bir kompozit yapı olup, doku iskelesi olarak kullanılacak malzemelerin de biyolojik olarak uyumlu, mekaniksel olarak kemik dokusuna benzer özelliklere sahip olmalıdır. Doğal ve sentetik polimer ve biyoseramiklerin bulunduğu kompozit biyomalzemelerin üretimi ile yeni kemik oluşumu sağlanmıştır. Kemik iskelesi üretiminde baskı prensipleri ve malzeme türlerine göre farklı yöntemler uygulanmış ancak üç boyutlu baskı gibi teknolojilerin gelişimi ile kemik mikro mimarisini kontrol imkânı doğmuştur. 3B yazıcılar, kemik iskelesi tasarımında, tasarım süreci ve test aşamaları için yeni imkanlar sunmaktadır. Osteoporozun etkilerinin kaldırılabilmesi için hasarlı kemiğin yapısını tam olarak taklit edebilmek ve kemik yapısının tekrarlanabilirliğinin kontrol edilebilmesi gerekmektedir. Biyoseramiklerin 3B yazıcı alanının karşılaştığı zorlukların çoğu, 3B tasarım ve basım süreçlerindeki spesifik teknik, malzeme ve hücresel yönler ile ilgilidir. Halihazırda, malzeme çeşitliliği, malzemelerin toz bazlı veya baskı kafasından ekstrüde edilecek kadar düşük viskoziteye sahip olması ile sınırlıdır. Fakat 3B yazıcı malzemelerinin geliştirilmesi hem üretim teknolojilerine hem de iskelet doku tasarımlarında yeni fırsatlar oluşturacaktır.

KAYNAKLAR (REFERENCES)

- [1] N. S. Binulal, M. Deepthy, N. Selvamurugan, K. T. Shalumon, S. Suja, U. Mony, ... & S. V. Nair, Role of nanofibrous poly (caprolactone) scaffolds in human mesenchymal stem cell attachment and spreading for in vitro bone tissue engineering—response to osteogenic regulators, *Tissue Engineering Part A* 16(2) (2010) 393-404.
- [2] S. D. McCullen, Y. Zhu, S. H. Bernacki, R. J. Narayan, B. Pourdeyhimi, R. E. Gorga & E. G. Lobo, Electrospun composite poly (L-lactic acid)/tricalcium phosphate scaffolds induce proliferation and osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells, *Biomedical materials*, 4(3) (2009) 035002.
- [3] M. Ngiam, S. Liao, A. J. Patil, Z. Cheng, C. K. Chan & S. Ramakrishna, The fabrication of nano-hydroxyapatite on PLGA and PLGA/collagen nanofibrous composite scaffolds and their effects in osteoblastic behavior for bone tissue engineering, *Bone*, 45(1) (2009) 4-16.
- [4] B. Thavornyutikarn, P. Tesavibul, K. Sitthiseripratip, N. Chatarapanich, B. Feltis, P. F. Wright & T. W. Turney, Porous 45S5 Bioglass®-based scaffolds using stereolithography: Effect of partial pre-sintering on structural and mechanical properties of scaffolds, *Materials Science and Engineering: C* 75 (2017) 1281-1288.
- [5] H. Zhou & J. Lee, Nanoscale hydroxyapatite particles for bone tissue engineering, *Acta biomaterialia*, 7(7) (2011) 2769-2781.
- [6] L. C. Hwa, S. Rajoo, A. M. Noor, N. Ahmad & M. B. Uday, Recent advances in 3D printing of porous ceramics: A review. *Current Opinion, Solid State and Materials Science*, 21(6) (2017) 323-347.
- [7] F. Wang & M. S. Li, A biomimetic method of hydroxyapatite powders synthesized in simulated body fluid, *Key Engineering Materials* 297 (2005) 1371-1375.
- [8] B. A. Dikici, S. Dikici, O. Karaman & H. Oflaz, The effect of zinc oxide doping on mechanical and biological properties of 3D printed calcium sulfate based scaffolds, *Biocybernetics and Biomedical Engineering* 37(4) (2017) 733-741.
- [9] G. Turnbull, J. Clarke, F. Picard, P. Riches, L. Jia, F. Han, ... & W. Shu, 3D bioactive composite scaffolds for bone tissue engineering, *Bioactive materials*, 3(3) (2018) 278-314.
- [10] D. G. Disler, T. R. McCauley, C. G. Kelman, M. D. Fuchs, L. M. Ratner, C. R. Wirth, & P. P. Hospodar, Fat-suppressed three-dimensional spoiled gradient-echo MR imaging of hyaline cartilage defects in the knee: comparison with standard MR imaging and arthroscopy, *AJR American journal of roentgenology* 167(1) (1996) 127-132.

- [11] L. L. Hench & J. Wilson (Eds.), Clinical performance of skeletal prostheses (pp. 33-40). London: Chapman & Hall, 1996.
- [12] P. Duchenne & G. W. Hastings, Metal and ceramic biomaterials. Vol. II 1984.
- [13] J. B. Park & J. D. Bronzino (Eds.), Biomaterials: principles and applications. crc press, 2002.
- [14] L. L. Hench & J. Wilson, Chapter 1. Introduction. An introduction to bioceramics. London (Inglaterra): World Scientific Publishing 1-25, 1993.
- [15] E. Leonardi, G. Ciapetti, N. Baldini, G. Novajra, E. Verné, F. Bairo & C. Vitale-Brovarone, Response of human bone marrow stromal cells to a resorbable P2O5–SiO2–CaO–MgO–Na2O–K2O phosphate glass ceramic for tissue engineering applications. *Acta biomaterialia*, 6(2) (2010) 598-606.
- [16] S. Lopez-Esteban, E. Saiz, S. Fujino, T. Oku, K. Suganuma & A. P. Tomsia, Bioactive glass coatings for orthopedic metallic implants. *Journal of the European Ceramic Society*, 23(15) (2003) 2921-2930.
- [17] R. Ravarian, F. Moztarzadeh, M. S. Hashjin, S. M. Rabiee, P. Khoshakhlagh & M. Tahriri, Synthesis, characterization and bioactivity investigation of bioglass/hydroxyapatite composite, *Ceramics International* 36(1) (2010) 291-297.
- [18] B. M. Chen-Charpentier & H. V. Kojouharov, An unconditionally positivity preserving scheme for advection-diffusion reaction equations. *Mathematical and computer modelling*, 57: 9 (2013) 2177-2185.
- [19] H. Oudadesse, E. Dietrich, Y. L. Gal, P. Pellen, B. Bureau, A. A. Mostafa & G. Cathelineau, Apatite forming ability and cytocompatibility of pure and Zn-doped bioactive glasses. *Biomedical Materials*, 6(3) (2011).
- [20] M. Sabbatini, F. Boccafoschi, M. Bosetti & M. Cannas, Adhesion and differentiation of neuronal cells on Zn-doped bioactive glasses, *Journal of biomaterials applications*, 28(5) (2014) 708-718.
- [21] S. Nath, S. Kalmodia & B. Basu, Densification, phase stability and in vitro biocompatibility property of hydroxyapatite-10 wt% silver composites, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 21(4) (2010) 1273-1287.
- [22] P. Batra, & R. Kapoor, A novel method for heart rate measurement using bioimpedance, *International Conference on Advances in Recent Technologies in Communication and Computing* (2010) 443-445.
- [23] G. Göller, F. N. Oktar, D. Toykan & E. S. Kayali, The improvement of titanium reinforced hydroxyapatite for biomedical applications. In *Key Engineering Materials* vol. 240 (2003) 619-622.
- [24] B. C. Gross, J. L. Erkal, S. Y. Lockwood, C. Chen & D. M. Spence, Evaluation of 3D printing and its potential impact on biotechnology and the chemical Sciences, *Analytical chemistry* 86(7) (2014) 3240.
- [25] C. L. Ventola, Medical applications for 3D printing: current and projected uses, *Pharmacy and Therapeutics*, 39(10) (2014) 704.
- [26] H. N. Chia & B. M. Wu, Recent advances in 3D printing of biomaterials, *Journal of biological engineering* 9(1) 4 (2015).
- [27] A. V. Do, B. Khorsand, S. M. Geary & A. K. Salem, 3D printing of scaffolds for tissue regeneration applications, *Advanced healthcare materials* 4(12) (2015) 1742-1762.
- [28] H. Shao, Y. He, J. Fu, D. He, X. Yang, J. Xie, ... & Z. Gou, 3D printing magnesium-doped wollastonite/ β -TCP bioceramics scaffolds with high strength and adjustable degradation, *Journal of the European Ceramic Society*, 36(6) (2016) 1495-1503.
- [29] Q. Fu, E. Saiz & A. P. Tomsia, Bioinspired strong and highly porous glass scaffolds, *Advanced functional materials*, 21(6) (2011) 1058-1063.

- [30] S. J. Hollister, Porous scaffold design for tissue engineering, *Nature materials*, 4(7) (2005) 518-524.
- [31] B. Leukers, H. Gülkan, S. H. Irsen, S. Milz, C. Tille, M. Schieker & H. Seitz, Hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering made by 3D printing. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 16(12) (2005) 1121-1124.
- [32] J. Messelbeck & L. Sutherland, Applying environmental product design to biomedical products research, *Environmental health perspectives*, 108(suppl 6) (2000) 997-1002.
- [33] Rayna, T., Striukova, L., & Darlington, J. Co-creation and user innovation: The role of online 3D printing platforms. *Journal of Engineering and Technology Management*, 37 (2015) 90-102.
- [34] A. Bandyopadhyay, S. Bose & S. Das, 3D printing of biomaterials. *MRS bulletin*, 40(2) (2015) 108-115.
- [35] S. M. Giannitelli, D. Accoto, M. Trombetta & A. Rainer, Current trends in the design of scaffolds for computer-aided tissue engineering, *Acta biomaterialia*, 10(2) (2014) 580-594.
- [36] A. Butscher, M. Bohner, S. Hofmann, L. Gauckler & R. Müller, Structural and material approaches to bone tissue engineering in powder-based three-dimensional printing, *Acta biomaterialia*, 7(3) (2011) 907-920.
- [37] C. H. Chang, C. Y. Lin, F. H. Liu, M. H. C. Chen, C. P. Lin, H. N. Ho & Y. S. Liao, 3D printing bioceramic porous scaffolds with good mechanical property and cell affinity, *PloS one*, 10(11) (2015).
- [38] S. H. Irsen, B. Leukers, C. Höckling, C. Tille & H. Seitz, Bioceramic granulates for use in 3D printing: process engineering aspects. *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik: Entwicklung, Fertigung, Prüfung, Eigenschaften und Anwendungen technischer Werkstoffe*, 37(6) (2006) 533-537.
- [39] S. V. Murphy & A. Atala, 3D bioprinting of tissues and organs. *Nature biotechnology* 32(8) (2014) 773.
- [40] A. Özyuğuran-Arifoğlu, Stronsiyum Katkılı Biyocam ve Bakır Nanoparçacıklarından 3D Kompozit Yapı İskelesi Üretimi, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi Part C: Tasarım ve Teknoloji* , 6 (3) (2018) 558-569 . DOI: 10.29109/gujsc.