



**DOKU MÜHENDİSLİĞİ İÇİN EKLEMELİ İMALAT KULLANILARAK
YENİ BİR KEMİK İSKELESİ TASARIMI VE ÜRETİMİ**

Neslihan TOP

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
ENDÜSTRİYEL TASARIM MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KASIM 2019

Neslihan TOP tarafından hazırlanan “DOKU MÜHENDİSLİĞİ İÇİN EKLEMELİ İMALAT KULLANILARAK YENİ BİR KEMİK İSKELESİ TASARIMI VE ÜRETİMİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Endüstriyel Tasarım Mühendisliği Ana Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. İsmail ŞAHİN

Endüstriyel Tasarım Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

İkinci Danışman: Dr. Harun GÖKÇE

TÜBİTAK Savunma Sanayii Araştırma ve Geliştirme Enstitüsü (SAGE)

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Başkan: Prof. Dr. Hüdayim BAŞAK

Endüstriyel Tasarım Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Üye: Prof. Dr. Mustafa BOZDEMİR

Kırıkkale Meslek Yüksekokulu, Kırıkkale Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Orhan ERDEN

Endüstriyel Tasarım Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Tez Savunma Tarihi: 15/11/2019

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. Sena YAŞYERLİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Neslihan TOP

15/11/2019

DOKU MÜHENDİSLİĞİ İÇİN EKLEMELİ İMALAT KULLANILARAK YENİ BİR KEMİK İSKELESİ TASARIMI VE ÜRETİMİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Neslihan TOP

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Kasım 2019

ÖZET

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. CATIA V5 R25 programında 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 Ansys V17.2 programında kemik iskelelerine yapısal analiz işlemleri uygulanmıştır. İşlemlerin tamamlanmasının ardından iskele yapılarının gözeneklilik oranları, farklı 3B yazıcı teknolojileri ile baskı sonuçları ve yapısal analiz sonuçları karşılaştırılmıştır.

Bilim Kodu : 91406

Anahtar Kelimeler : Yapay kemik iskelesi, doku mühendisliği, 3B yazıcı, biyomalzeme

Sayfa Adedi : 127

Danışman : Doç. Dr. İsmail ŞAHİN

İkinci Danışman : Dr. Harun GÖKÇE

DESIGN AND PRODUCTION OF A NOVEL BONE SCAFFOLDING USING
ADDITIVE MANUFACTURING FOR TISSUE ENGINEERING

(M. Sc. Thesis)

NeslihanTOP

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

November 2019

ABSTRACT

The classical methods used in the production of porous bone scaffolding in tissue engineering have not been able to fully control the pore size and shape, and the difficulty of producing scaffolding structures of complex geometry has led to an increase in the use of 3D printer technologies in this area. In this study, remanufacturing of Lumbar 4 (L4) bone with scaffold structures designed on the spine system was realized with 3D printer technologies. Cellular units, the smallest structure forming the bone scaffold, were designed with the Computer-Aided System for Tissue Scaffolds (CASTS) system for Tissue Engineering. Two of the cellular units (scutoid and smooth twentieth) designed in the CATIA V5 R25 program are biomimetic-based and the other is in cubic form. Cubic bone scaffolds formed by combining cellular units were extracted from the L4 bone model generated from Computed Tomography (CT) data by Boolean operations. Thus, three different scaffoldings of L4 bone were obtained which were dressed with scaffold structures of different geometry. The production of these scaffolds was performed by ABSPlus™ - P430 by material extrusion from 3D printer technologies and by VerowhitePlus™ RGD 835 containing material such as acrylic monomer, acrylic oligomer and Ti2O (titanium dioxide) by material spraying method. In accordance with the properties of materials used during production, structural analysis procedures were applied to bone scaffolds in Ansys V17.2 program. After the completion of the processes, porosity ratios of scaffold structures, printing results and structural analysis results were compared with different 3D printer technologies.

Science Code : 91406

Key Words : Artificial bone scaffold, tissue engineering, 3D printer, biomaterial

Page Number : 127

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. İsmail ŞAHİN

Co-Supervisor : Dr. Harun GÖKÇE

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca kıymetli bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer danışman hocalarım Doç. Dr. İsmail ŞAHİN ve Dr. Harun GÖKÇE'ye sonsuz şükranlarımı sunarım. Bu süreçte bana yardımcı olan saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Cengiz ELDEM'e, laboratuvar çalışmalarım süresince her sorumu sabırla yanıtlayan iş arkadaşım Arş. Gör. Oğulcan EREN'e ve destek veren tüm hocalarıma teşekkür ederim. Şimdiye kadar maddi ve manevi tüm desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili anne ve babama, zorlandığım her an bana güç veren anneanne, babaanne ve dedeme, yüzümü gülümseterek bu tez çalışmasının bitmesine yardımcı olan arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xi
RESİMLERİN LİSTESİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. 3B KEMİK İSKELE YAPISININ TASARIMI VE GELİŞİMİ.....	5
2.1. Hücresel Birim Tasarımı.....	9
2.1.1. Bilgisayar destekli tasarım.....	9
2.1.2. Görüntü tabanlı tasarım.....	10
2.1.3. Kapalı yüzey modelleme.....	12
2.2. Yapısal İskelenin Oluşturulması	13
2.3. Damar Oluşumu	15
3. 3B İSKELE BASKI ALMA SÜRECİ	17
3.1. 3B Baskı Yöntemleri.....	18
3.1.1. Malzeme ekstrüzyon sistemi.....	18
3.1.2. Fotopolimerizasyon sistemi	21
3.1.3. Toz yataklı füzyon sistemi	24
3.1.4. Malzeme püskürtme sistemi	26
3.1.5. Doğrudan yazdırma sistemi	27
3.2. B Baskı Yöntemlerindeki Doku Mühendisliği Uygulamaları	29

	Sayfa
3.2.1. 3B biyobaskı	29
3.2.2. Polimerlerin 3B baskısı	30
3.2.3. Seramiklerin 3B baskısı	31
3.2.4. Hibrit iskelelerin 3B baskısı.....	31
3.2.5. Metallerin 3B baskısı	32
4. LİTERATÜR TARAMASI.....	35
4.1. Malzeme Ekstrüzyon Sistemi İle Yapılan Çalışmalar	36
4.2. Fotopolimerizasyon Sistemi İle Yapılan Çalışmalar	42
4.3. Toz Yataklı Füzyon Sistemi İle Yapılan Çalışmalar	43
4.4. Malzeme Püskürtme Sistemi İle Yapılan Çalışmalar	45
4.5. Doğrudan Yazdırma İle Yapılan Çalışmalar.....	46
5. KEMİK İSKELESİ TASARIMI	49
5.1. Omurga Sistemi	49
5.2. Hücresel Birimlerin Tasarımı.....	50
5.2.1. Scutoid model	51
5.2.2. Düzgün yirmiyüzlü model	54
5.2.3. Kübik model.....	56
5.3 Yapısal İskelelerin Oluşturulması	58
6. KEMİK İSKELESİ YAPISAL ANALİZ SÜRECİ	63
7. MALZEME VE YÖNTEM.....	69
7.1. Kullanılan Cihazlar	69
7.1.1. Stratasys Objet30 cihazı.....	69
7.1.2. Stratasys uPrint® SE Plus cihazı	72
7.1.3. SCA 1200HT destek temizleme aparatı.....	75
7.1.4. Objet su jeti destek malzemesi sökme sistemi	76
7.2. 3B Yazıcı Malzemeleri	77

	Sayfa
7.2.1. PLA (Polylactic Asit).....	77
7.2.2. ABS (Acrylonitrile butadiene styrene)	78
7.2.3. Fotopolimer reçine	79
8. KEMİK İSKELESİ ÜRETİM SÜRECİ.....	81
8.1. Kemik İskelesi Üretim Süreci	81
8.1.1. uPrint® SE cihazı ile üretim	81
8.1.2. Objet30 cihazı ile üretim.....	88
9. SONUÇ VE ÖNERİLER	95
9.1. Yapısal iskelelerin gözeneklilik açısından değerlendirilmesi	95
9.2. Yapısal iskelelerin 3B baskı sonuçlarının değerlendirilmesi	96
9.3. Yapısal iskelelerin analiz sonuçlarının değerlendirilmesi	101
KAYNAKLAR	105
ÖZGEÇMİŞ	124

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. İskele üretiminde kullanılan 3B baskı yöntemleri ve malzemeler.....	35
Çizelge 4.2. 3B baskı yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları	36
Çizelge 6.1. Analiz modelleri için tüm elemanların eleman sayısı.....	64
Çizelge 6.2. Sonlu elemanlar modelinde kullanılan malzeme özellikleri.....	64
Çizelge 6.3. VeroWhitePlus fotopolimer reçine fiziksel ve mekanik özellikler.....	65
Çizelge 6.4. PLA fiziksel ve mekanik özellikler	65
Çizelge 6.5. ABSPlus – P430 fiziksel ve mekanik özellikler	66
Çizelge 7.1. Objet30 cihazı ölçü ve ağırlığı.....	70
Çizelge 7.2. Objet 30 ile baskısı alınacak model için maksimum ölçü değerleri	71
Çizelge 7.3. Objet30 baskı modları.....	72
Çizelge 7.4. uPrint® SE cihazı özellikleri	73
Çizelge 7.5. uPrint SE ve uPrint SE Plus cihazlarının katman kalınlıkları.....	74
Çizelge 7.6. PLA fiziksel ve mekanik özellikler	78
Çizelge 7.7. ABSPlus – P430 fiziksel ve mekanik özellikler	79
Çizelge 7.8. VeroWhitePlus fotopolimer reçine fiziksel ve mekanik özellikler.....	80
Çizelge 9.1. Tasarlanan hücresel birimlerin tasarım parametreleri	96
Çizelge 9.2. Yapısal iskelelerin 3B baskı sonuçlarının karşılaştırılması	99

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Kemik matrisinin bölümleri.....	2
Şekil 2.1. CASTS sistemindeki çeşitli çokyüzlüler	10
Şekil 2.2. Mandibular kondil (MK) iskelesi için IBD işlemi.....	11
Şekil 2.3. Değişken yapıya sahip bir iskelenin modellenme aşamaları	12
Şekil 2.4. Yaygın olarak kullanılan TPMS birimleri	13
Şekil 2.5. Mandibular süngerimsi kemik iskelesi ve febur kemiği iskelesi.....	14
Şekil 2.6. 3B altı yüzlü mesh üretimine dayanan iskele yapısı oluşturma sistemi	14
Şekil 3.1. Ektrüzyon tabanlı 3B baskı sistemi şematik gösterimi.....	20
Şekil 3.2. Fotopolimerizasyon sisteminde ışının konumuna göre farklı üretim teknikleri	22
Şekil 3.3. Fotopolimerizasyon sisteminde farklı üretim teknikleri.....	23
Şekil 3.4. Toz yataklı füzyon sisteminde kullanılan farklı baskı teknikleri.....	24
Şekil 3.5. Toz yataklı füzyon 3B baskı sistemi şematik gösterimi	25
Şekil 3.6. Malzeme püskürtme 3B baskı sistemi şematik gösterimi.....	27
Şekil 3.7. Sıvı püskürtme bazlı DW yöntemi şematik gösterimi	28
Şekil 3.8. Sıvı püskürtme bazlı DW sisteminde kullanılan malzemeler.....	29
Şekil 3.9. Hibrit iskelelerin oluşumu	32
Şekil 4.1 Mandibular kusurlara uygulanan iskele mimarisi tasarım süreci	37
Şekil 4.2. Eklemeli imalat teknolojileri ile meme dokusu üretimi prensibi şeması.....	40
Şekil 4.3. Memenin yeniden yapılandırılması için iskele oluşturulma süreci	40
Şekil 4.4. Koyundan alınan kemik örneğinin implante edilme süreci	41
Şekil 5.1. Omurga sistemi.....	49
Şekil 5.2. Bel omurları.....	50
Şekil 5.3. Scutoid şeklinin benzetildiği yapılar.	51
Şekil 5.4. Bazı böceklerin sırtındaki üçgenimsi yapıya benzetilen scutoid şekli.	52

Şekil	Sayfa
Şekil 5.5. Scutoid modelin tel kafes görüntüsü.....	53
Şekil 5.6. Scutoid hücresel birimin katı modeli.....	54
Şekil 5.7. Düzgün yirmiyüzlü.....	54
Şekil 5.8. Bir adenovirüsün icosahedral kapsidi.....	55
Şekil 5.9. Yirmiyüzlü modelin tel kafes görüntüsü	56
Şekil 5.10. Düzgün yirmiyüzlü hücresel birimin katı modeli.....	56
Şekil 5.11. Kübik modelin tel kafes görüntüsü.....	57
Şekil 5.12. Kübik hücresel birimin katı modeli	58
Şekil 5.13. CT taraması sonucu elde edilen omur kemiği modeli	58
Şekil 5.14. Kemik iskelesi tasarım süreci	59
Şekil 5.15. L4 kemiği, yapay kemik iskelesi oluşturma işlem adımları	60
Şekil 5.16. Yapay kemik iskeleleri	61
Şekil 6.1. Analiz modellerinin 3B görüntüsü.....	63
Şekil 6.2. Yirmiyüzlü model von Mises gerilim dağılımları	66
Şekil 6.3. Kübik model von Mises gerilim dağılımları.....	67
Şekil 6.4. Scutoid model von Mises gerilim dağılımları	67
Şekil 6.5. Yirmiyüzlü model maksimum kalıcı gerilim dağılımları	68
Şekil 6.6. Kübik model maksimum kalıcı gerilim dağılımları.....	68
Şekil 6.7. Scutoid model maksimum kalıcı gerilim dağılımları	68

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 7.1. Stratasys Objet30 cihazı	69
Resim 7.2. Objet30 cihazı kurulum şeması	70
Resim 7.3. Objet30 cihazının ön ve arka görüntüsü	70
Resim 7.4. Stratasys uPrint® SE cihazı	73
Resim 7.5. uPrint SE cihazı kurulum ve bağlantı şeması	75
Resim 7.6. SCA 1200HT destek temizleme aparatı	76
Resim 7.7. Su jeti destek malzemesi sökme sistemi	77
Resim 8.1. uPrint® SE cihazı ile 3B baskı alma sürecinde belirlenen genel özellikler .	82
Resim 8.2. Kullanılan üretim malzemesi ve destek malzemenin görüntüsü	83
Resim 8.3. Üretilcek modelin yazdırma tablasındaki konumu.....	83
Resim 8.4. Baskı işleminin başlaması	84
Resim 8.5. uPrint® SE cihazı ile kemik iskelesinin üretimi	84
Resim 8.6. Düzgün yirmiyüzlü modelinin üretimden sonraki görüntüsü	85
Resim 8.7. Destek malzemenin çözülmesi için modelin kimyasal çözücüde bekletilmesi.....	85
Resim 8.8. Modelin su jeti ile yıkanması.....	86
Resim 8.9. Baskısı alınan yirmiyüzlü modelin nihai görüntüleri	87
Resim 8.10. Baskısı alınan scutoid modelin nihai görüntüleri	87
Resim 8.11. Baskısı alınan kübik modelin nihai görüntüleri	88
Resim 8.12. Objet30 cihazı ile birlikte kullanılan masaüstü bilgisayarlar	89
Resim 8.13. Objet30 yazılımına gönderilen kübik formdaki iskele tasarımı	89
Resim 8.14. Oryantasyonu ayarlanan kübik formdaki iskele modeli	90
Resim 8.15. Baskıya gönderilen iskele modeli	90
Resim 8.16. Objet30 cihazı ile baskısı alınan kübik formdaki iskele modeli	91

Resim	Sayfa
Resim 8.17. Modelin kimyasal çözücünde bekletilmesi	92
Resim 8.18. Baskısı alınan yirmiyüzlü modelin nihai görüntüleri	92
Resim 8.19. Baskısı alınan scutoid modelin nihai görüntüleri	93
Resim 8.20. Baskısı alınan kübik modelin nihai görüntüleri	93
Resim 9.1. Kübik formda 1:1 baskısı alınan kemik iskeleleri	98
Resim 9.2. Dinocapture 2 mikroskobu ile görüntü elde edilmesi	100
Resim 9.3. Yirmiyüzlü modelin 3B baskısı	100
Resim 9.4. Scutoid modelin 3B baskısı	101
Resim 9.5. Kübik modelin 3B baskısı	101

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

°C	Santigrat derece
μm	Mikron
cm	Santimetre
cm ³	Santimetreküp
mm	Milimetre
V _B	Bulk volume
V _{Pt}	Total porosity
V _{Sk}	Skeletal volume
W	Watt

Kısaltmalar

Açıklamalar

ABS	Acrylonitrile butadiene styrene
ASA	Acrylonitrile styrene acrylate
CO ₂	Carbon dioxide
DMD	Digital Micromirror Device
DMLS	Direct Metal Laser Sintering
DOD	Drop On Demand
DW	Direct Writing
EBM	Electron Beam Melting
ECM	Extracellular matrix
FDM	Fused Deposition Modelling
Fe	Ferrum
FEA	Finite Element Analysis
FFF	Fused Filament Fabrication

Kısaltmalar**Açıklamalar**

GelMA	Gelatina methacrylate
GRBF	Gaussian Radial Basis Functions
HA/HAp	Hydroxyapatite
IBD	Image-Based Design
ISM	Implicit Surface Modelling
L4	Lumbar 4
MBG	Mesoporous Bioactive Glass
Mg	Magnesium
MJF	Multi Jet Fusion
MK	Mandibular kondil
Mn	Manganese
MPa	Megapaskal
MRI	Magnetic Resonance Image
MSTL	Micro Stereolithography
NPJ	NanoParticle Jetting
OPC1	Oligodendrocyte Progenitor Cells
PBS	Phosphate Buffered Saline
PBT	Polybutylene Terephthalate
PCL	Polycaprolactone
PEG	Polyethylene glycol
PEGDA	Polyethylene glycol diacrylate
PEI	Polyethyleneimine
PFF	Photopolymer
PGA	Polyglycolic acid
PHB	Polyhydroxy butyrate
PHBV	Polyhydroxy butyrate valerate
PHMGCL	Hydroxymethyl glycolide poly-caprolactone
PLA	Polylactic acid
PLGA	Polylactic-co-glycolic acid
PLLA	Poly-L-Lactic Acid
PLT	Powder Layer Thickness

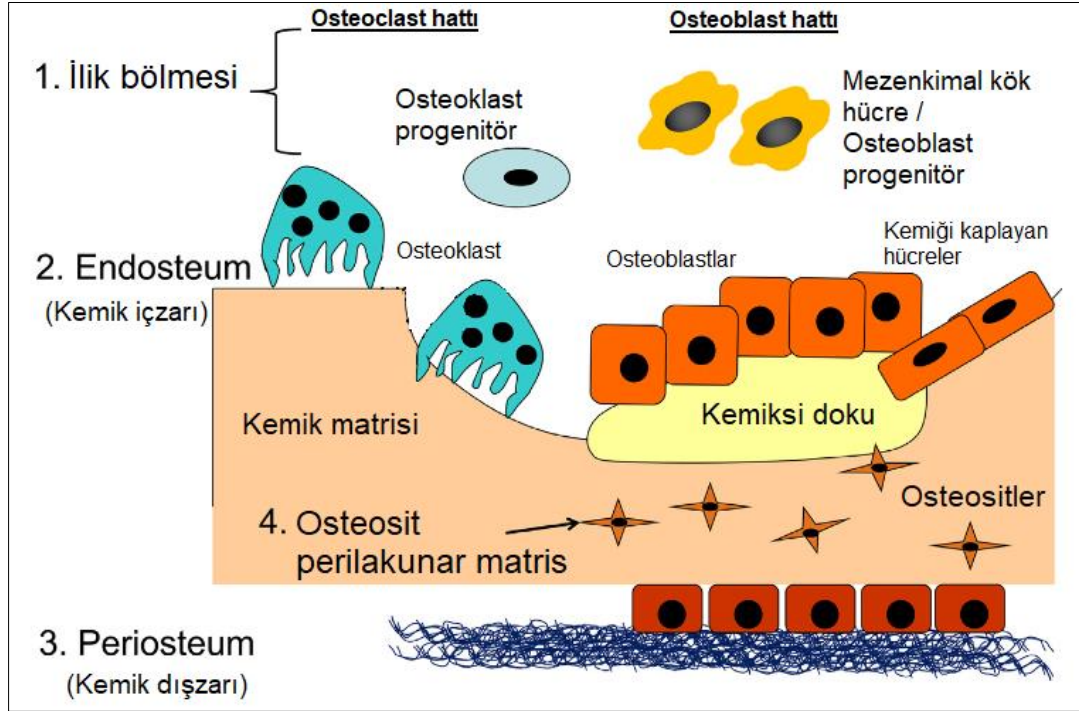
Kısaltmalar**Açıklamalar**

PP	Polypropylene
PPF	Polypropylene fumarate
PS	Polystyrene
PVA	Polyvinyl alcohol
RE	Rare Earth
SaOS-2	Sarcoma osteogenic
SEM	Scanning Electron Microscope
SF	Sigmoid Functions
SFF	Solid Free-Form Fabrication
SGC	Solid Ground Curing
SiC	Silicon carbide
SLA	Stereolithography
SLC	Stereo-Lithography Contour
SLM	Selective Laser Melting
SLS	Selective Laser Sintering
SrHA	Strontium Hydroxyapatite
SS	Scan Spacing
STL	Standard Triangle Language
Ta	Tantalum
TCP	Tricalcium Phosphate
Ti	Titanium
Ti₂O	Titanium Dioxide
TPMS	Triply Periodic Minimal Surfaces
UV	Ultraviyole
XRD	X-Ray Diffraction

1. GİRİŞ

Ameliyat, hastalık ya da travmadan dolayı her yıl milyonlarca hasta kemik dokusu kaybetmektedir. Sadece ABD'de 20 milyondan fazla hasta, kemik, kırık, bağ dokusu kusurları ve diyabet gibi hastalıklar sebebiyle kemik dokusu kaybetmiştir. Bu hastalığın tedavisi amacıyla yılda yaklaşık sekiz milyon cerrahi işlem yapılmaktadır ve 7.000'den fazla kişi nakil beklemektedir (Leppke ve diğerleri, 2013; Liu, Lim ve Teoh, 2013). Doku mühendisliği, tedavi sürecindeki zorluk ve sınırlandırmaların üstesinden gelmeyi hedeflemekte ve kaybolan doku fonksiyonlarının yeniden onarımı ve değiştirilmesini amaçlamaktadır (Langer ve Vacanti, 1993).

Kemik dokusu, süngerimsi kemik ve kortikal kemik adı verilen iki farklı yapıdan oluşmaktadır. Süngerimsi kemik %50-90 oranında gözenekli yapıya sahip iken, kortikal kemik %10'dan daha az gözenekli sahiptir. Sağlıklı bir kemiğin korunmasından sorumlu olan osteosit, osteoblast ve osteoklast adı verilen hücrelerin arasındaki etkileşimler süngerimsi ve kortikal kemiğin kontrol edilmesini sağlar (Bandyopadhyay ve Bose, 2013: 1,2; Mourino ve Boccaccini, 2010). Hastanın yumuşak ve sert yapıdaki dokularından elde edilebilen bu hücreler kültür içinde genişleyebilir. Osteoblast yeni kemik oluşumundan sorumlu iken, osteoklast eski kemiğin emilmesinden sorumludur. Osteositler, kemik yüzeyi oluşturur ve fosfat metabolizması ve mineralizasyonu için önemli olan hücre dışı matris (Extracellular matrix - ECM) yani hücreler arası ortam proteinlerinin üretimine katılır. Şekil 1.1'de kemik ECM bileşenleri görülmektedir (Alford, Kozloff ve Hankenson, 2015).



Şekil 1.1. Kemik matrisinin bölümleri (Alford, Kozloff ve Hankenson, 2015)

Büyük boyuttaki kemik kusurlarının iyileştirilmesi dışında, kemiğin kendi kendini iyileştirebilme özelliği vardır. Büyük boyuttaki sorunlar için dışarıdan bir müdahale işlemi gereklidir (Seitz, Rieder, Irsen, Leukers ve Tille, 2005; Jones ve diğerleri, 2007). Bu müdahale işlemleri, ölen bir kişinin kemik dokusunun kullanılması (allograft) veya kusurlu kemiğe sahip bir kişinin vücudundan alınan başka bir kemiğin kullanılmasıdır (autograft) (Rezwan, Chen, Blaker ve Boccaccini, 2006; Müller ve diğerleri, 2009).

“Doku mühendisliği” teriminden ilk defa 1987 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Bilim Vakfı’nda yapılan bir toplantıda bahsedilmiştir (Gümüşderelioğlu, 2010). Doku mühendisliği; normal ve patolojik memeli dokularında, hasar gören dokunun işlevini devam ettirmek, iyileştirmek veya eski haline döndürmek amacı ile mühendislik disiplinlerinde var olan veya yeni geliştirilebilecek yöntemlerin uygulanmasıdır. Doku mühendisliği teriminden ilk defa bu çalışmada bahsedilmiş olsa da dokuyu başka bir doku ile değiştirme ameliyatı 16. yüzyılda Bologna Üniversitesi Cerrahi ve Anatomi Profesörü olan Gasparo Tagliacozzi tarafından yapılmıştır. Ameliyatta önkol kanadından burun protezi yapılmıştır (O’Brien, 2011).

Doku mühendisliği, makine mühendisliği, genetik, klinik tıp, malzeme bilimi gibi alanları içinde barındıran çok disiplinli bir yaklaşımdır. Organ ve dokuların yenilenmesi için 3B iskeleler kullanılır. Gözenekli yapıda olan bu iskeleler dokunun oluşturulması için bir şablon görevi görür ve büyüme faktörleriyle tohumlanarak biyofiziksel uyarıcılara maruz bırakılır (Martin, Wendt ve Heberer, 2004).

Kemik doku mühendisliğinin en önemli kısmı 3B kemik iskeleleridir. İskeleler, kemik dokusu oluşumu sürecinde uyarıyı sağlar, hücresel aktivite ve protein üretiminin sağlanmasının yanında mekanik destek de sağlayan ECM'nin özelliklerini taklit eder ve hücre bağının oluşumunda görev alır. (Seitz, Rieder, Irsen, Leukers ve Tille, 2005; Rezwan, Chen, Blaker ve Boccaccini, 2006; Salgado, Continho ve Reis, 2004).

Gelişen teknoloji ile birlikte eklemeli imalat yöntemlerinin kullanımının giderek artması ve doku mühendisliği uygulamalarındaki avantajlarının keşfedilmesiyle, kemik iskelesi üretiminde bilgisayar destekli tasarıma doğru bir yönelme olmuştur. Özel kusurlu kemik iskelelerin üretilmesi 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, üretilcek 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, 2014). 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 tez çalışmasında, 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

alışması gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamında öncelikle, kemik iskele yapısını meydana getiren, birbirinden farklı geometriye sahip 3 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 analizlere tabi tutulmuştur. Çalışmada oluşturulan kemik iskeleri insan omuriliğinde en yaygın rahatsızlıklara sebep olan L4 kemiğinin yeniden üretimi için kullanılmıştır. Kemik iskeleri 3B yazdırma 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. Bu sebeple sonlu elemanlar analizlerinde bu malzemeler esas alınmıştır. Çalışma kapsamında tasarımı ve imalatı gerçekleştirilen kemik iskeleri malzeme, gözeneklilik ve dayanım açısından karşılaştırılarak L4 kemiğinin 3B yazıcılarla üretimi için en uygun iskele yapısı ve üretim şekli belirlenmiştir.

2. 3B KEMİK İSKELE YAPISININ TASARIMI VE GELİŞİMİ

Gelişen teknoloji ve yapılan çalışmalar ile birlikte kusurlu kemiğin iyileştirilmesinden ziyade, kemiğin sentezlenmesi ve yeniden üretimine odaklanılmıştır. Kemiğin sentezi ve yeniden üretimi süresinde yapılan çalışmalar kemik doku mühendisliğinin bir alanı haline gelmiştir. Kemik doku mühendisliğinde, 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 hücrel 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-ko-glikolik asit (Polylactic-co-glycolic acid – PLGA) gibi biyobozunur bir polimer, yüksek basınçlarda karbondioksit (Carbon dioxide - CO₂) ile doyurulmaktadır. Gazın polimer içindeki çözünürlüğü, CO₂ basıncını tekrar atmosferik seviyeye getirerek hızla azalır. Bu durum, polimerde 100-500 um 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; Sachlos ve Czernuszka, 2003). Dondurarak kurutma tekniğinde, PLGA gibi sentetik polimerler, buzlu asetik asit veya benzen içinde çözülmemektedir. 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 çözeltiye alkalın fosfataz gibi biyolojik olarak aktif moleküller eklenebilmektedir. Daha sonra sıvı-sıvı faz ayrımı üretmek için sıcaklık düşürülür ve iki fazlı bir katı oluşturmak üzere söndürülmektedir. Çözücü, yapıda bulunan biyoaktif moleküllere sahip gözenekli bir iskeleyi vermek üzere süblimasyon yoluyla uzaklaştırılmaktadır (Lo, Ponticiello 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 olan iskelelerin oluşmasına sebep olmaktadır. 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 iskelesi, hücre işlevlerinin sürdürülmesini ve hücrelerin büyümesi için gerekli temas noktalarının meydana gelmesini sağlamaktadır. Hastalık, kaza gibi durumlarda, iskele kendi

kendine iyileşir ancak bazı özel kusurlu durumlarda iskelenin kendi başına iyileşmesi mümkün değildir. Bu gibi durumlarda kemik grefti ya da kemiği başka bir vücut bölümüne hareket ettirme yöntemi yaygın olarak uygulanır (Hutmacher, 2000). Kırık kemiklerin iyileşmesini sağlamak amacıyla yılda yaklaşık 2,2 milyon kemik grefti uygulaması gerçekleştirilmektedir (Fu, Saiz, Rahaman ve Tomsia, 2011). Bu tedavi yöntemleri ile bağışıklık reddi, donör bulma zorluğu ve patojen transferi sorunlarından kurtulmak mümkün olabilmektedir (Hutmacher, 2000). Geleneksel tedavi yöntemlerinde ortaya çıkan bu tür zorluklar alternatif tedavi yöntemlerini gündeme getirmiştir. 3B baskı teknolojisinin yapay kemik üretimi alanında kullanımı bu yöntemlerin en popüler olanıdır.

Doku mühendisliğinde kalitesi yüksek iskeleler oluşturabilmek için dikkat edilmesi gereken hususlar vardır. Bu hususlar (Guo, Liu ve Yu, 2019);

1. İç gözenekli yapılar, ara bağlantıların oluşumu ve yüksek gözenekliliğin oluşturulabilmesi için önemlidir.
2. İskele yapımında kullanılacak malzemenin biyouyumlu olması ve kontrol edilebilir şekilde biyobozunur olması gereklidir.
3. Oluşturulan yapının vücut tarafından desteklenebilmesi için mekanik dayanım seviyesi iyi olmalıdır.
4. Besinlerin ve metabolik atıkların dağıtımını kolaylaştırmak için geniş bir yüzey alanı olmalıdır.

İskele performansını gözenek hacmi, gözenek büyüklüğü ve mekanik dayanım etkilemektedir (Jones ve diğerleri, 2007). Kemik dokusunun sürekli büyümesi için en önemli özellik, birbirine bağlı gözenekliliktir. Birbirine bağlı olan gözenekler; atık madde uzaklaştırılmasını, damar oluşumunu (damarlanma, vaskularizasyon), hücre büyümesini ve iskelenin iç kısmına besin iletimini sağlar. Ayrıca birim hacim başına düşen yüzey alanının artırılması için de yüksek gözeneklilik önemlidir (Jones ve diğerleri, 2007; Müller ve diğerleri, 2009; Habibovic ve diğerleri, 2008).

İdeal bir kemik yapısının oluşumu için 3B iskeleler çok gözenekli olmalı ve bu gözenekler birbirine iyi bağlanmış olmalıdır. Ayrıca, hücre göçü ve infiltrasyonu için yeterli gözenek büyüklüğü olmalıdır (Loh ve Choong, 2013). İdeal yapıdaki kemik iskelesinin gelişimi için

kemik oluşumunu simüle edecek modeller geliştirilmelidir (Hollister ve Lin, 2007; Dias, Guedes, Flanagan, Hollister ve Fernandes, 2014; Castilho ve diğerleri, 2013).

İskele tasarımı ve üretimi sürecinde iskele yapısının meydana getirilebilmesi ve büyümenin sağlanabilmesi için önemli hususlar; biyouyumluluk, biyoçözünürlük, mekanik özelliklerin sağlanması, iskele tasarımı ve üretim teknolojisi. Bu hususlar üzerinde dikkat edilmesi gereken kritik noktalar ise şu şekildedir (O'Brien, 2011);

- Biyouyumluluk: Yapı iskelesi için ilk şart biyolojik açıdan uyumlu olmasıdır. Hücrelerin yapışması, normal bir biçimde çalışabilmesi, iskeleden geçmesi ve yeni bir matris koymadan önce çoğalmaya başlaması gereklidir (O'Brien, 2011).
- Biyoçözünürlük: İskele, hücrelerin kendi hücre dışı matrislerini üretmelerine izin verecek şekilde biyolojik olarak çözünebilir olmalıdır (Babensee, Anderson, McIntire, Mikos, 1998).
- Mekanik özellikler: İskelenin öncelikle uygulanacağı bölgeye uygun mekanik özelliklere sahip olması gerekir ve cerrahi operasyonda kullanılabilecek kadar da dayanıklı olması gerekmektedir (Hutmacher, 2000).
- İskele tasarımı: İskeleler, hücrel penetrasyonu ve hücre dışı matrise ve yapıdaki hücrelere yeterli miktarda difüzyonunu sağlamak amacı ile çok gözenekli olmalıdır. Ayrıca bu gözeneklerin de birbirine bağlı olması gereklidir (Phelps ve Garcia, 2009; Ko, Milthorpe ve McFarland, 2007).
- Üretim teknolojisi: Oluşturulan iskelenin hem klinik hem ticari olarak uygulanabilmesi adına, laboratuvar da her seferde bir taneden küçük seri üretime kadar ölçek büyütmenin mümkün olması gerekmektedir (Partap, Lyons ve O'Brien, 2010).

İskele yapısının tasarımı, kemiğin mekanik özelliğini ve hücre davranışlarını etkilemektedir. (Hollister, 2005). 3B iskelenin baskısı alınmadan önce aşağıdan yukarıya doğru bir yaklaşım izlenmektedir. Önce hücrel birimler oluşturulur ve ardından bu birimler iskele haline getirilmektedir. Bu sayede iskelenin mekanik özelliği üzerinde istenilen değişiklik sağlanmaktadır (Top, Şahin ve Gökçe, 2019). Bu süreç 3 temel aşamayı kapsar:

- Hücrel birim tasarımı
- Yapısal iskelenin oluşturulması

- Damar oluşumu

2.1. Hücresel Birim Tasarımı

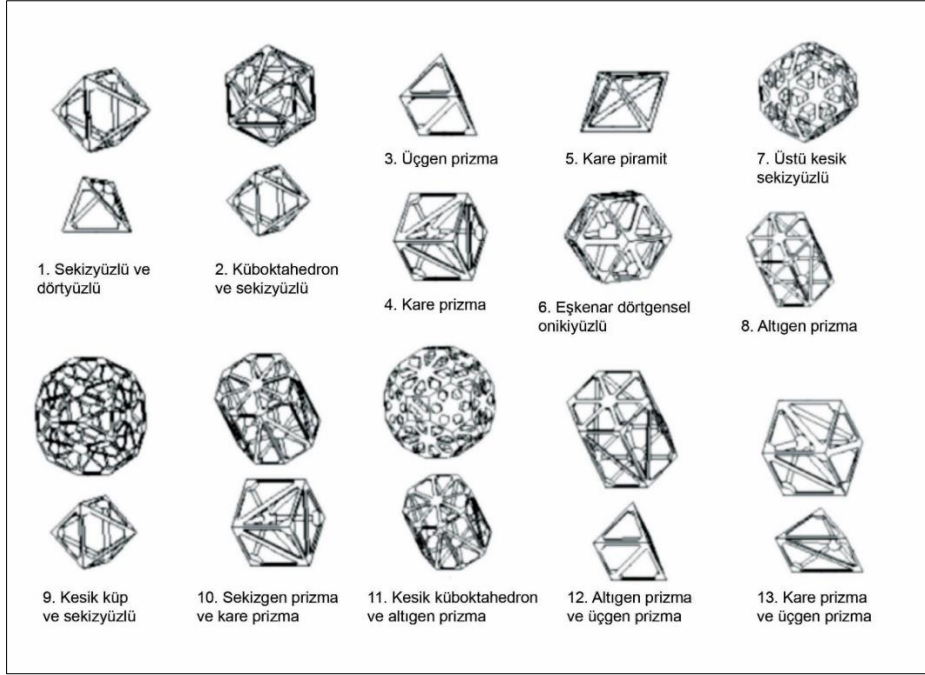
Sık ve birbirine bağlı gözenekli ve kontrol edilebilirliği yüksek 3B kemik iskelesi baskısı alabilmek için sadece bir birim hücrenin temel geometrisini oluşturabilecek olan yaklaşık olarak yirmi çokyüzlü bir şekil seçilir. Her bir birimin gözenek boyutu ve dikme boyutu parametreleri ile oynamak mümkündür. Her bir çoklu ünite tekrarlanabilir, yani modüler olmalıdır ve blok oluşturmak üzere boyutlandırılabilirdir (Cheah, Chua, Leong ve Chua, 2003a; Cheah, Chua, Leong ve Chua, 2003b; Cheah, Chua, Leong, Cuah ve Naing, 2004).

Basit bir iskele modeli elde etmek için öncelikle her yöne doğru periyodik olarak tekrar eden hücresel birim tasarlanmalıdır. Kemik iskelelerin tipik geleneksel tasarımı, CAD, görüntü tabanlı tasarım (Image-Based Design - IBD) ve kapalı yüzey modelleme (Implicit Surface Modelling - ISM) yöntemlerini içermektedir (Giannitelli, Accoto, Trombetta ve Rainer, 2014).

2.1.1. Bilgisayar destekli tasarım

Hücresel birim tasarımı sürecinde, CAD programlarının içinde hazır olarak bulunan küp, altıgen, küre ve silindir gibi standart katı birimlerin çıkarma, kesişme ve birleşme işlemlerine tabi tutulması ile periyodik olarak devam eden basit iskele geometrileri elde edilebilmektedir (Liebschner, 2012). Bu duruma benzer olarak, tasarım sürecini kısaltmak adına doku mühendisliği için bilgisayar destekli tasarım (Computer-Aided System for Tissue Scaffolds - CASTS) sistemi de kullanılabilmektedir. Bu sistemde, yaygın olarak kullanılan çokyüzlülerin parametrik kütüphanelerinden faydalanılmaktadır (Giannitelli, Accoto, Trombetta ve Rainer, 2014; Hutmacher, Sittering ve Risbud, 2004; Sun, Starly, Darling ve Gomez, 2004; Cheah, Chua, Leong ve Chua, 2003a; Cheah, Chua, Leong ve Chua, 2003b). Bu kütüphane, fonksiyonel dereceli iskeleleri oluşturmak için de kullanılan platonik ve arşimetli çokyüzlü katılardan bazıları Şekil 2.1’de verilmiştir (Liebschner ve diğerleri, 2005; Chantarapanich ve diğerleri, 2012). Programlanmış algoritma kullanılarak yapı iskelesine monte edilebilecek on üç farklı çokyüzlü ünitelerden oluşan CASTS kütüphane sistemi kullanılmaktadır (Naing, Chua, Leong ve Wang, 2005; Cheah, Chua, Leong, Cheong ve Naing, 2004). CASTS sistemi, iskele tasarım sürecini otomatik bir hale getirmeyi

amaçlamaktadır. Biyomimetik tasarımlar, kemik iskelelerinin mekanik performansını iyileştirmek ve iskele kütüphanesini zenginleştirmek için bir alternatiftir (Nam, Starly, Darling ve Sun, 2004; Bucklen, Wettergreen, Yuksel ve Liebschner, 2008; Sun, Starly, Nam ve Darling, 2005). Diğer CAD tabanlı yaklaşımların da iskele tasarımında kullanımı mümkündür (Murr ve diğerleri, 2010).



Şekil 2.1. CASTS sistemindeki çeşitli çokyüzlüler (Sudarmadji, Tan, Leong, Chua ve Loh, 2011)

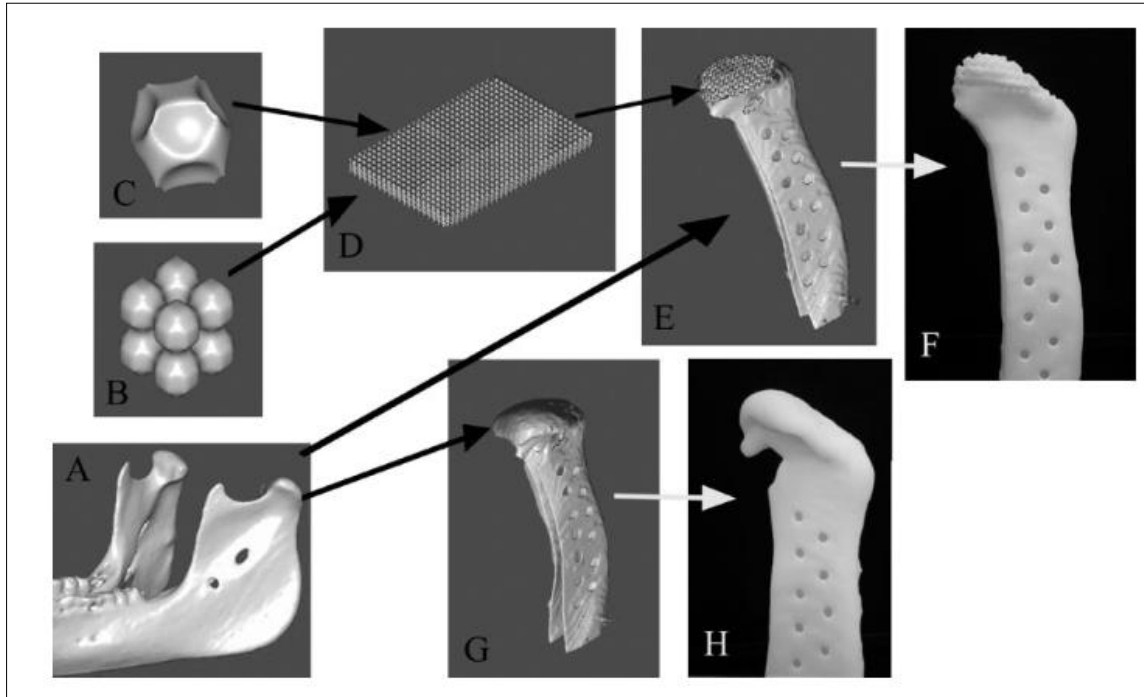
2.1.2. Görüntü tabanlı tasarım

IBD yaklaşımında, kusurlu kemiğin bulunduğu bölgeye yeni bir iskele inşa etmek için hesaplanmış tomografi (Computed Tomography - CT) veya manyetik rezonans görüntüsü (Magnetic Resonance Image - MRI) verilerinden faydalanılmaktadır. 3B iskele oluşumu için kusurlu görüntü ve mimari görüntü Boolean operasyonu ile birleştirilir (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);

1. Kullanıcı yeniden yapılanma için kusur bölgesini seçer.
2. Harici görüntüyü belirtmek için hatalı görüntü oluşturulur.

3. İç gözenek mimarisi / geometri görüntüsü oluşturulur.
4. İskele görüntüsü oluşturmak için kusurlu görüntü ve mimari görüntü Boolean operasyonları ile birleştirilir.
5. Stl verisi oluşturmak için iskele görüntü yüzeyi çıkarılır.
6. Katı serbest form (Solid free-form fabrication - SFF) makinesine Stl verileri gönderilir.
7. SFF makine biyomalzemedan iskele üretir.

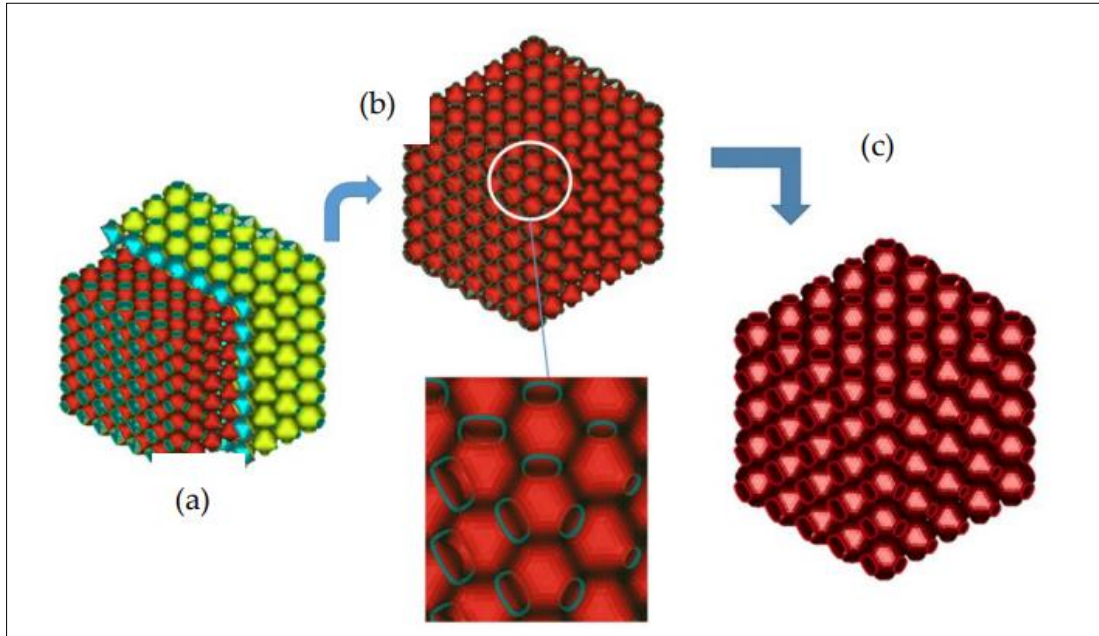
Bu yöntemi kullanmanın avantajı, 3B cerrahi bir model oluşturulabilmesidir. Bu sistem ile kemik iskelesi oluşturabilmek için spesifik anatomik geometriler tanımlanmıştır (McGurk, Amis, Potamianos ve Goodger, 1997; Berry ve diğerleri, 1997). IBD sisteminde, CT taramasından yapı iskelesinin üretimine kadar olan bütün işlem basamakları Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



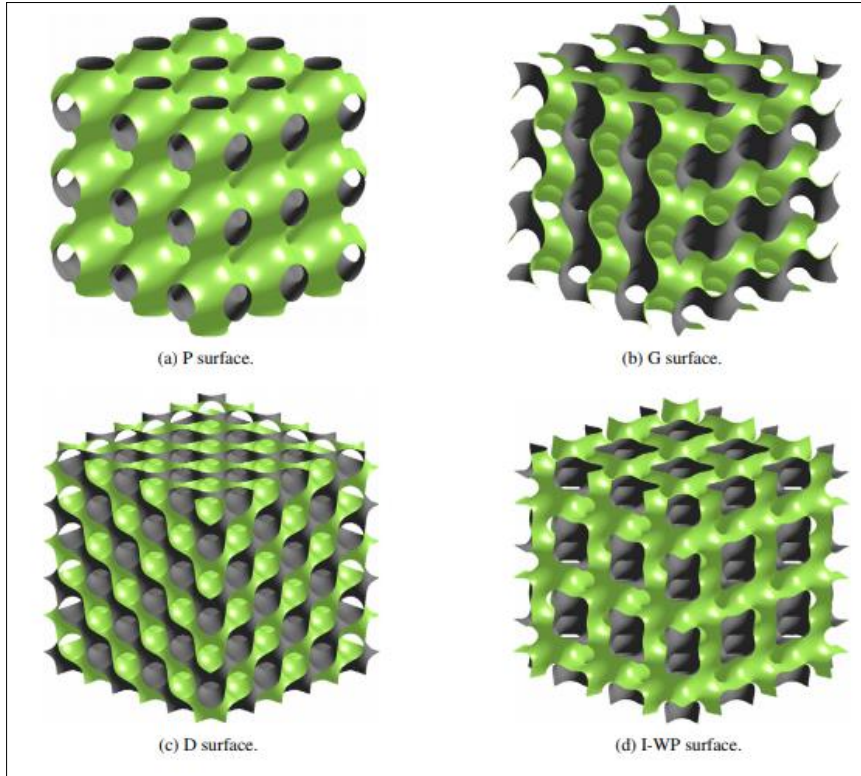
Şekil 2.2. Mandibular kondil (MK) iskelesi için IBD işlemi: a) Dış anatomik şekli ve cerrahi fiksasyonu tasarlamak için kullanılan kondilin CT taraması, (b - d) Kemik ve kıkırdak bölgesi için geometrik denklemlere dayalı gözenekli mimari veri tabanları, e) MK iskelesinin nihai görüntü tasarımı, f) MK iskele mimari tasarımı, g) MK iskelesinin son görüntü tasarımı, h) Polikaprolaktondan üretilen MK İskele kabuğu tasarımı (Smith ve diğerleri, 2007)

2.1.3. Kapalı yüzey modelleme

ISM sistemi, potansiyel olarak karmaşık yüzeylerden hücresel yapıların oluşumunu sağlayan bir araçtır (Pasko, Fryazinov, Vilbrandt, Fayolle ve Adzhiev, 2011). Bu sistem kullanılarak iskele yapıları tek bir denklem ile kolayca oluşturulabilmektedir. Bu durum da gözenek şekli ve boyutu konusunda özgürlük getirmektedir. ISM ile iskele tasarımı sürecinde, üçlü periyodik minimal yüzeyler (Triply Periodic Minimal Surfaces - TPMS) kullanılır. TPMS, sıfır eğime sahip olan ve üç bağımsız kartezyen yönde periyodik devam eden yüzeylerdir. Böcek kabukları, kelebek kanatları ve kabuklu iskeletler gibi biyolojik dokularda yaygın olarak bulunmaktadır (Kapfer, Hyde, Mecke, Arns, ve Schröder-Turk, 2011). ISM sisteminin aşamaları Şekil 2.3'te verilmiştir. Yaygın olarak kullanılan dört TPMS birimi Şekil 2.4'te gösterilmiştir.



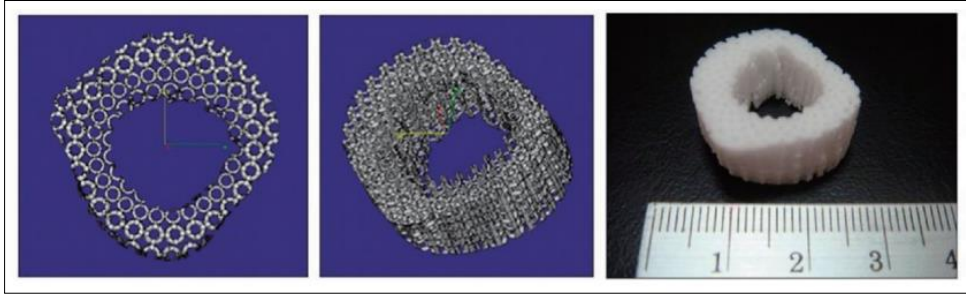
Şekil 2.3. Değişken yapıya sahip bir iskelenin modellenme aşamaları: a) Belirli bir kübik yapıya iskele yüzeyinin modellenmesi ve ölçeklendirilmesi, b) Belirlenmiş bir kalınlığa sahip ofset, c) Düzlemsel kesimler ve iskele yüzeyinin kapanması (Ambu ve Morabito, 2018)



Şekil 2.4. Yaygın olarak kullanılan TPMS birimleri (Feng, Fu, Shang, Lin ve Li, 2018)

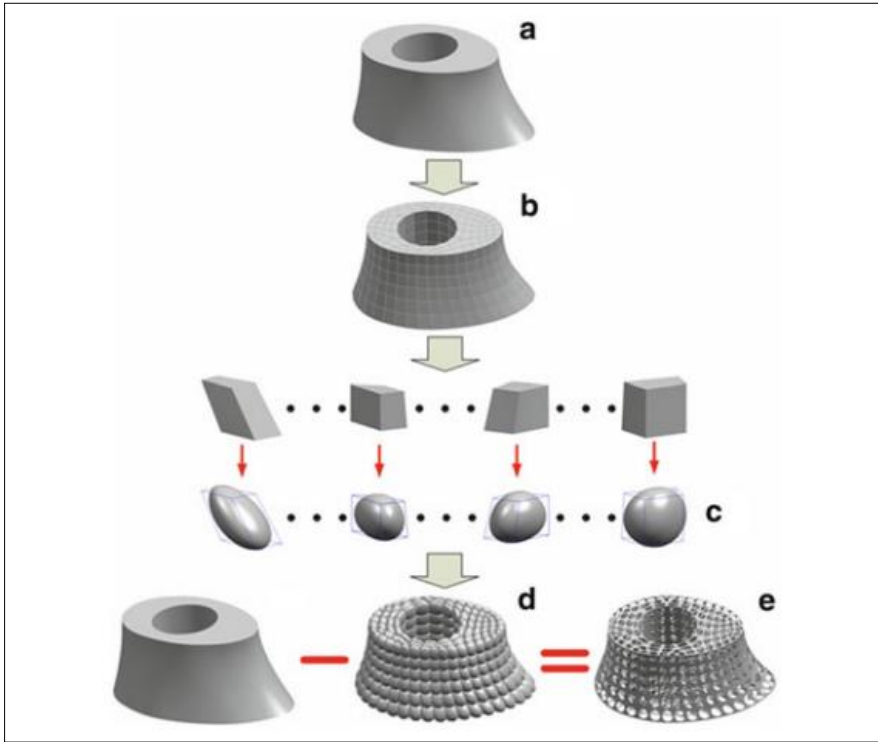
2.2. Yapısal İskelenin Oluşturulması

Kemik yapısı gradyan gözenekli bir yapıdır. Bu yüzden tasarlanan iskele yapısıyla hedef dokudaki yapının mekanik mukavemet ve sertliğin eşleşmesi önemlidir (Leong, Chua, Sudarmadji ve Yeong, 2008). Kemiklerde, uzun kemiklerdeki radyal gradyan ve kısa kemiklerde lineer gradyanlar olmak üzere iki tip sertlik gradyanı vardır. Chua, Leong, Sudarmadji, Liu ve Chou (2011) yaptıkları çalışmada, silindirik yapıdaki hücresel birimleri konsantrik bir biçimde düzenleyerek merkezden yayılan biçimde (radyal) gradyan tasarımı elde etmişlerdir. Böylece gözeneklilik, doğrusal olarak merkezden çevreye doğru azalmaktadır. Bu doğrusal gradyan, gradyan doğrultusu boyunca dikme (payanda) çapının değiştirilmesi ile oluşur. Bu düzenleme uygulanarak bir insanın mandibular süngerimsi kemik iskelesi ve febur kemiği iskelesi başarı ile üretilmiştir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Mandibular süngerimsi kemik iskelesi ve febur kemiği iskelesi (Chua, Leong, Sudarmadji, Liu ve Chou, 2011)

Hücre yapısının tasarlanması için bir başka yöntem ise 3B altı yüzlü mesh üretimine dayanmaktadır (Cai, Xi ve Chua, 2012). Bu yöntemde kesilen bir kemik alt bölümlere ayrılarak çeşitli düzensiz altıgen elemanlar ile temsil edilmektedir. Düzensiz gözeneklerin birleşimi ile tüm gözenek modeli oluşturulmaktadır (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. 3B altı yüzlü mesh üretimine dayanan iskele yapısı oluşturma sistemi: a) Kesik kemik modeli, b) Çeşitli düzensiz altı yüzlü elemanlarla temsil edilen alt bölümlere ayrılmış kemik, c) Çeşitli düzensiz gözenek elemanları, d) Düzensiz gözenek elemanlarının Boolean operasyonu ile birleştirilmesinden sonraki tüm gözenek modeli, e) Katı model ile tüm gözenek modeli arasındaki Boolean operasyonu farkından sonra çeşitli düzensiz gözenekler içeren sonuçta elde edilen kemik iskelesi (Cai, Xi ve Chua, 2012; Gökçe, 2016)

Sigmoid fonksiyonları (Sigmoid Functions - SF) ve Gauss radyal temel fonksiyonları (Gaussian Radial Basis Functions - GRBF) yöntemlerine dayanan yeni bir yöntemle de hücresel yapılar oluşturulabilmektedir. Elde edilen modellerin dosyaları STL (Standard Triangle Language) formatında alınarak 3B basılabilmektedir. SF yöntemi, transfinin interpolasyonunda (sonlu ötesi iç değerlendirme) iyileşme göstermeyi sağlarken, GRBF yöntemi ile piksel ve voksel durumları kontrol edilebilmiştir (Yang, Quan, Zhang ve Tian, 2014).

2.3. Damar Oluşumu

Damar oluşumu, doku mühendisliğindeki uygulamalarda karşılaşılan zorluklardan biridir. İmplantasyonun gerçekleştirilmesinden sonra ilk aşamada yeterli kan temini sağlanamayabilir. Yetersiz damarlanma, yanlış hücre entegrasyonuna veya hücre ölümüne neden olabilmektedir. Özellikle büyük ve kalın dokuların oluşumunda, damar oluşumu oldukça önemlidir (Rouwkema, Rivron ve van Blitterswijk, 2008). Araştırmalara göre 250 mikron veya daha fazla ölçüdeki gözenek boyutlarının kan damarlarının büyümesini daha fazla desteklediği tespit edilmiştir (Druecke ve diğerleri, 2004). Ayrıca gözenekler arasında çok az bağlantı varsa, yüksek gözenekliliğin daha fazla damarlanmaya yol açmayacağı belirlenmiştir. Damarlanmayı arttırmak ve hızlandırmak adına birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemler arasında; iskele tasarımı, anjiyojenik faktörlerin dahil edilmesi, in-vivo ön vaskülarizasyon ve in-vitro ön vaskülarizasyon bulunmaktadır (Rouwkema, Rivron ve van Blitterswijk, 2008).

İskele tasarımı ve anjiyojenik faktörlerin dahil edilmesi yöntemlerinin her ikisinde de var olan damarlar implante edilen yapının içine doğru büyüme göstermektedirler. In-vivo uygulamalarda, eklenen yapının mikrocerrahi olarak var olan damarlara bağlanması sebebiyle implantasyonun tamamlanmasından sonra anında damarlanma görülebilmektedir. In-vivo uygulamaların canlı ortam ya da yaşayan koşullar kullanılmaktadır. İmplantasyonun tamamlanmasından önce çevredeki damarlardan eklenen yapının içine kendiliğinden damarlanma gösterdiği için belirli bir süre geçmesi gereklidir. In-vitro yönteminde ise var olan damarlar eklenen yapının içine doğru büyümek zorunda olduğu için anında damarlanma görülmemektedir (Rouwkema, Rivron ve van Blitterswijk, 2008).

In-vivo uygulamalar, doğal hücresel koşullar altında direkt olarak canlı hücre içerisinde gerçekleştirilmektedir. In-vitro uygulamalarda ise hücre, doku ve organlar kontrollü yapay ortamlar içerisinde bulundurularak işlemler yürütülmektedir (URL 10). Doku mühendisliği çalışmalarında hasar görmüş kusurlu bir dokunun onarımının direk olarak vücut içinde gerçekleştirilmesi in-vivo uygulamayı temsil ederken, kusurlu dokunun in-vitro geliştirilen doku ile değiştirilmesi de bir diğer seçenektir (Yaşar ve Aydın, 2010).

3. 3B İSKELE BASKI ALMA SÜRECİ

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 kullanılabilecek yeni malzemelere duyulan ihtiyaç, bu alanda yapılacak kapsamlı çalışmaları da beraberinde getirmektedir (Derakhshanfar ve diğerleri, 2018; Şahin, Şahin, Gökçe ve Eren, 2017).

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 üretilabiliyor olması, bu alandaki çalışmaların artmasına sebep olmuştur.

3.1. 3B Baskı Yöntemleri

Gelişen teknoloji ile birlikte eklemeli imalat yöntemlerinin kullanımının giderek artması ve doku mühendisliği uygulamalarındaki avantajlarının keşfedilmesiyle, kemik iskelesi üretiminde bilgisayar destekli tasarıma doğru bir yönelme olmuştur. Doku mühendisliğinde yaygın olarak kullanılan eklemeli imalat 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; Uhlund, 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 yapılabilir.
- 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 kullanılabilecek yeni malzemeler,
- 3B biyobaskı ve organ baskısı uygulamaları.

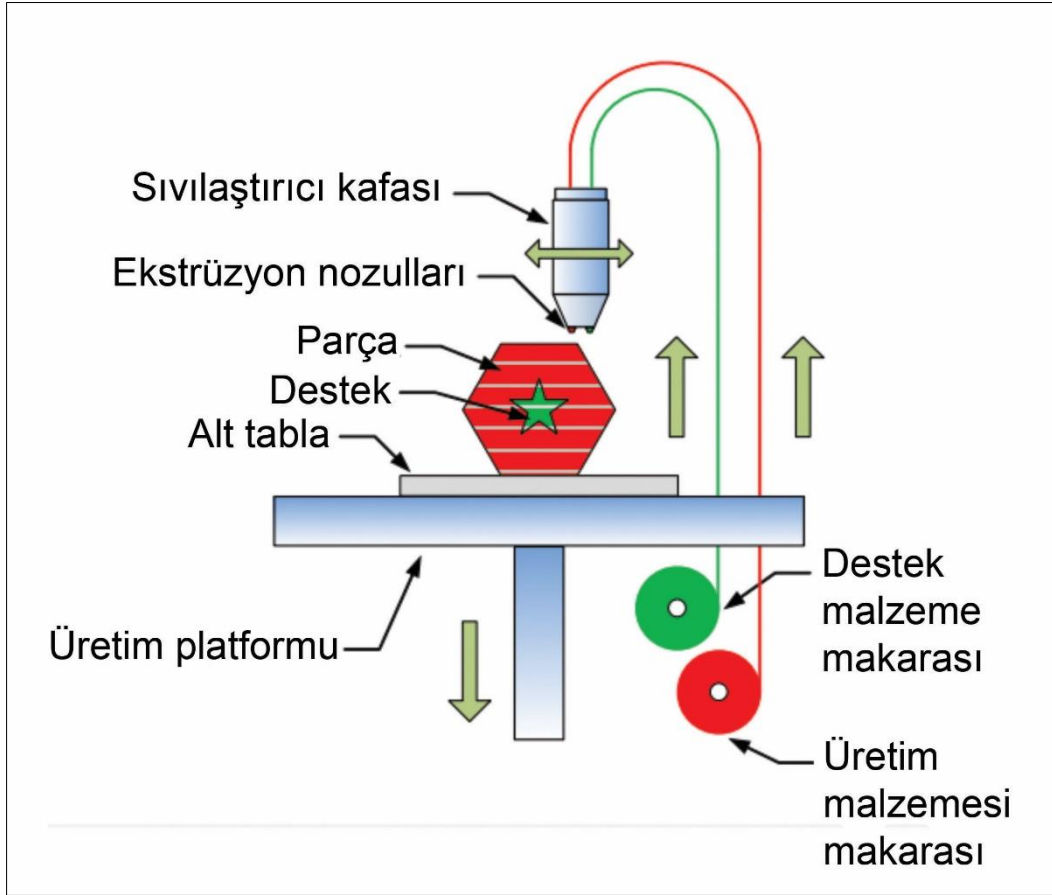
3.1.1. Malzeme ekstrüzyon sistemi

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 anılabilmektedir (Pranzo, Larizza, Filippini ve Percoco, 2018).

Ektrüzyon 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, geometrisine uygun olarak 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; Eren ve Sezer, 2019). 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; PLA, polikaprolakton (Polycaprolactone - PCL), 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 kullanılarak doku mühendisliği uygulamalarında kullanılabilmektedir. Bu baskı sistemi ile oluşturulan kemik iskelelerinin uygun biyokimyasal ve mekanik özellikte olduğu bildirilmiştir (Chia ve Wu, 2015; Chen, Le, Kjems, Bünger ve Lysdahl, 2015; Naghieh, Ravari, Badrossamay,

Foroozmehr ve Kadkhodaei, 2016; Korpela ve diğerleri, 2013).

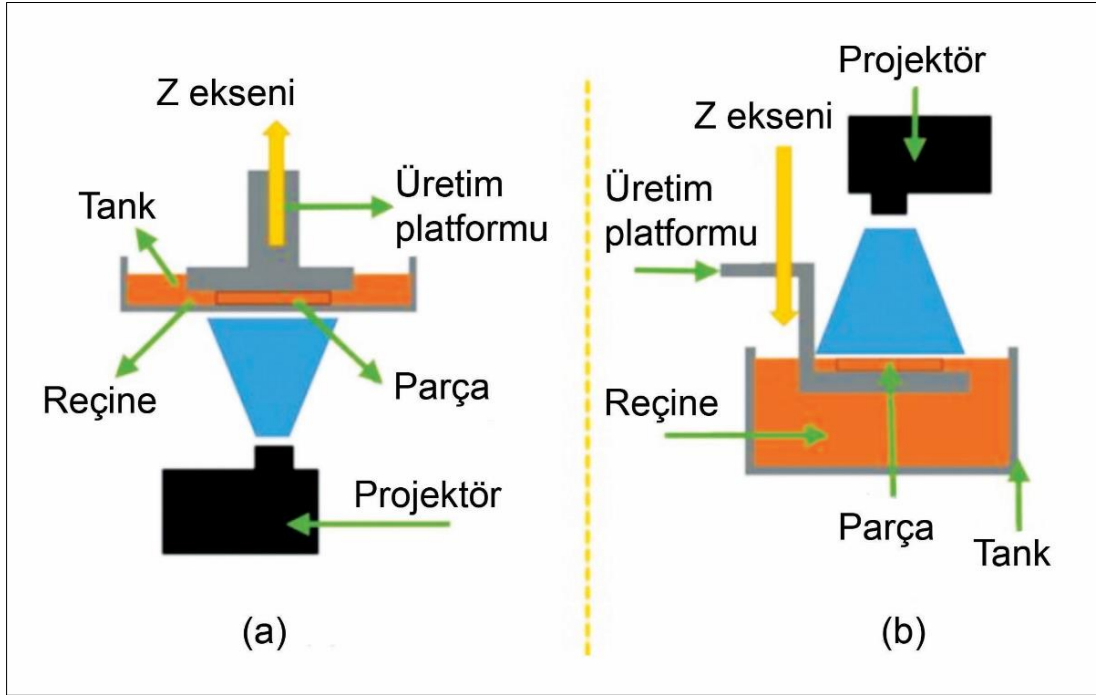
3.1.2. Fotopolimerizasyon sistemi

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 (URL 9; Marutani, 1985; André, Le Mehauté ve De Witte, 1984; URL 5).

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)

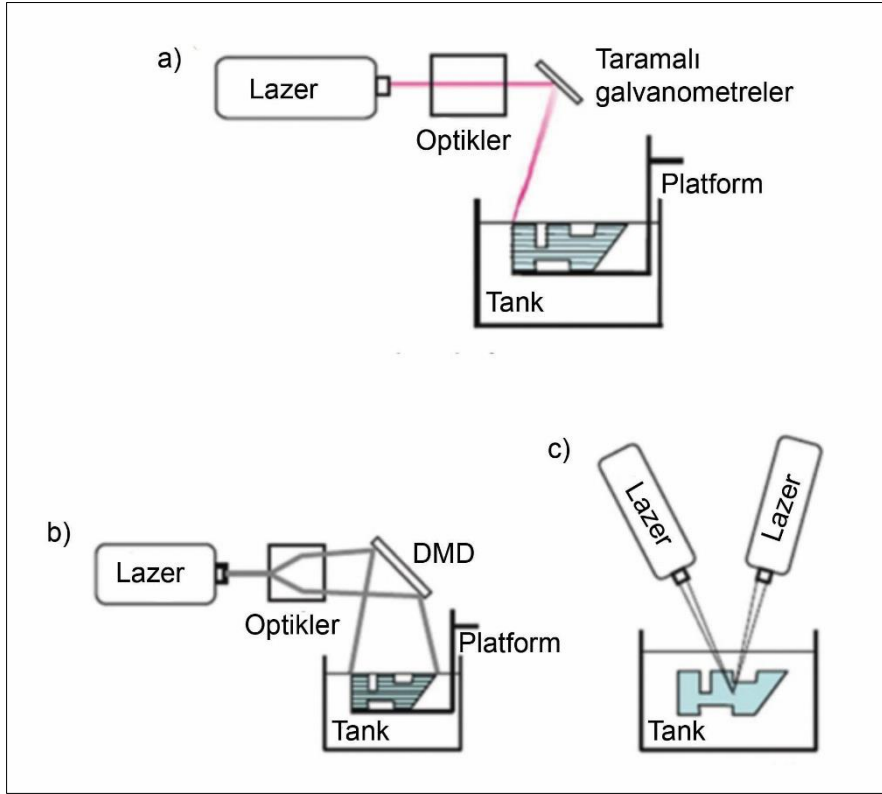
En çok bilinen fotopolimerizasyon sistemleri; SLA, dijital mikromirror cihazı (Digital Micromirror Device - DMD), sürekli sıvı arayüzey üretimi (Continuous Liquid Interface Production - CLIP), katı zemin kürleme (Solid Ground Curing - SGC), iki foton polimerizasyonu (Two-Photon Polymerization - 2PP) ve dijital ışık işlemedir (Digital Light Processing - DLP) (Tumbleston ve diğerleri, 2015; Levi, 1991; Maruo, Nakamura O ve Kawata, 1997; URL 2). Bu sistemlerin çalışma prensipleri aynı olmakla birlikte, üretilen 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. Üretilen 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 ışının konumuna göre farklı üretim teknikleri: a) Aşağıdan yukarıya üretim yaklaşımı, b) Yukarıdan aşağıya üretim yaklaşımı (Wang, Ruilova ve Lin, 2017)

3B modeli oluşturulan parçanın katmanlı, 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).



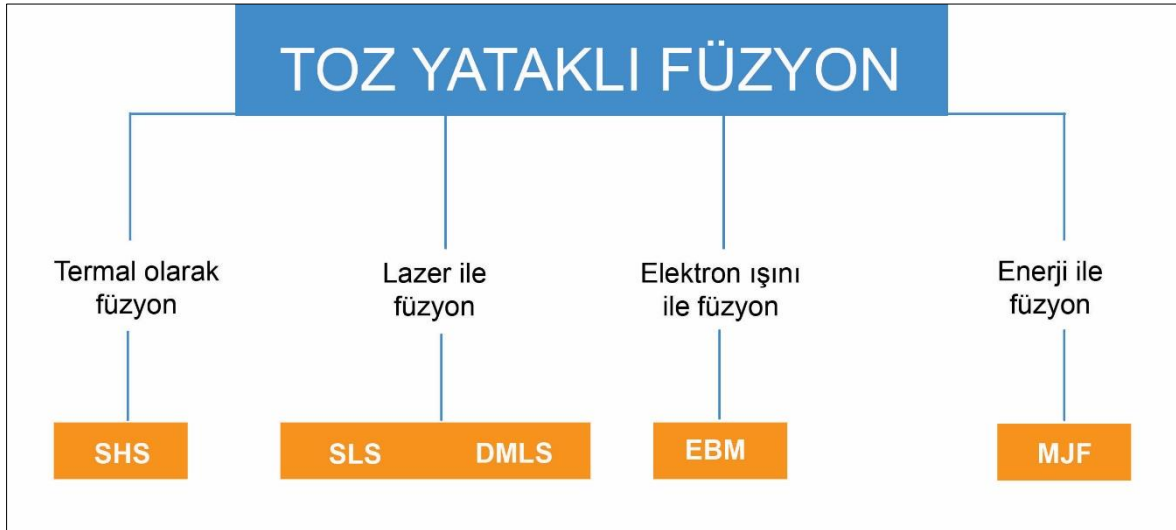
Şekil 3.3. Fotopolimerizasyon sisteminde farklı üretim teknikleri: a) Vektörel tarama, b) Maskeleme yöntemi, c) İki foton yaklaşımı (Gibson, Rosen ve Stucker, 2014)

Fotopolimerizasyon sisteminde, polimerize edilmiş sıvı moleküller kullanılmaktadır. Üretilecek 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 (Sipani ve Scranton, 2003; Ligon, Liska, Stampfl, Gurr ve Mülhaupt, 2017). Ayrıca polimerik malzemelerin yanı sıra seramik, kompozit ve metalik malzemelerin de kullanımı mümkündür.

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 üretilebilmektedir. Karmaşık geometrideki iskele yapıları yüksek hassasiyetle 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

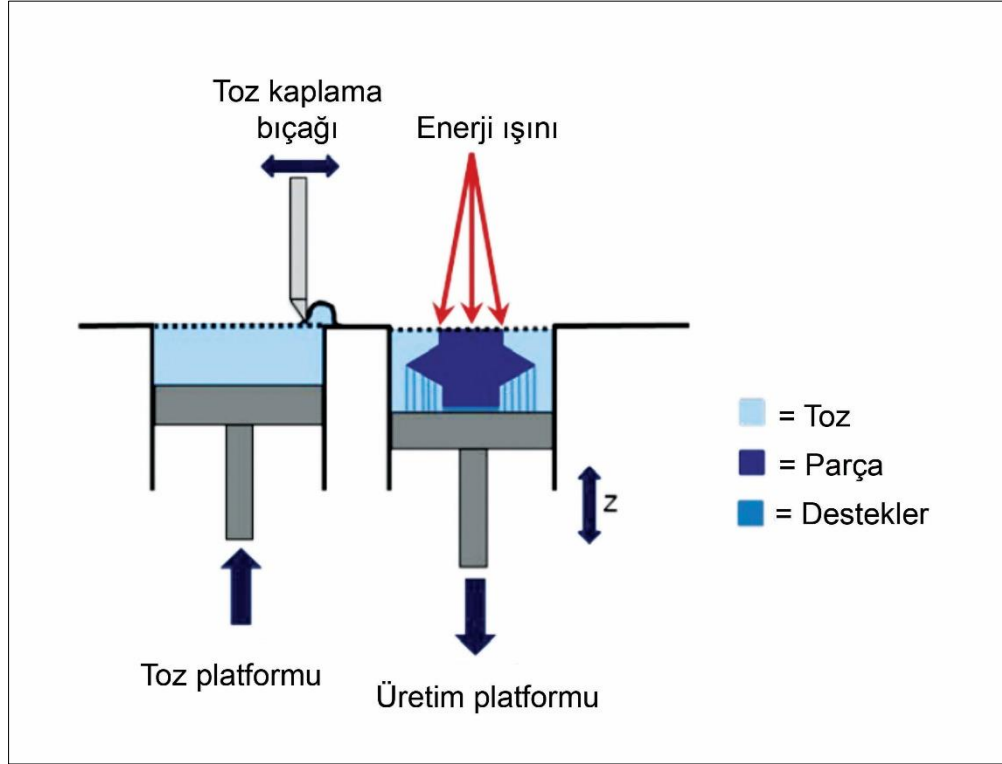
Toz yataklı füzyon sisteminde, toz halindeki malzemenin parçacıkları lazer ya da elektron ışını ile birleştirilerek istenilen parçanın 3B modeli oluşturulabilmektedir (Bhavar ve diğerleri, 2017). Aynı zamanda termal olarak veya bir etken madde ve enerji ile toz parçacıklarının birleştirilmesi mümkündür. Kullanılan enerji kaynağına ve malzemeye göre toz yataklı füzyon sisteminde farklı baskı teknikleri kullanılmaktadır (URL 11). 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).



Şekil 3.4. Toz yataklı füzyon sisteminde kullanılan farklı baskı teknikleri

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 serilmektedir. Toz parçacıkları üretilecek parçanın geometrisine uygun olarak bir enerji kaynağı ile birleştirilmektedir. Her bir katmanın oluşturulmasından sonra üretim platformu aşağı inerek parçanın tamamı

oluşturulana kadar bu işlem tekrarlanmaktadır (Foster ve diğerleri, 2015). Bu sistemin çalışma prensibinin şematik gösterimi Şekil 3.5'te verilmiştir.



Şekil 3.5. Toz yataklı füzyon 3B baskı sistemi şematik gösterimi (Moylan, Whinton, Lane ve Slotwinski, 2014)

Bu sistemde kullanılan malzemeler; çelik, alüminyum, titanyum ve paslanmaz çelik gibi metaik tozların da içinde bulunduğu bir çeşitliliktedir (Ashraf, Gibson ve Rashed, 2018). Termoplastik malzemeler düşük erime sıcaklığı ve ısı iletkenliği sebebiyle bu sistemde kullanılabilir. Ayrıca seramik ve kompozit malzemelerin de bu sistemde kullanımı mümkündür (Gibson, Rosen ve Stucker, 2014).

Toz yataklı füzyon sisteminin en büyük dezavantajı yüksek maliyetli olmasıdır. Bu sistemin kullanımının gelecekte artacağı ve üzerine yapılan araştırmaların çoğalmasıyla maliyetinin düşürülmesi beklenmektedir (Ashraf, Gibson ve Rashed, 2018).

Toz yataklı füzyon sisteminin doku mühendisliği uygulamalarında özellikle kalp ve kemik doku mühendisliğinde verimli olduğu tespit edilmiştir. Bu sistemde gerekli malzemenin pahalı ve ulaşımının zor olması bu alandaki çalışmaları sınırlandırabilmektedir. Ayrıca

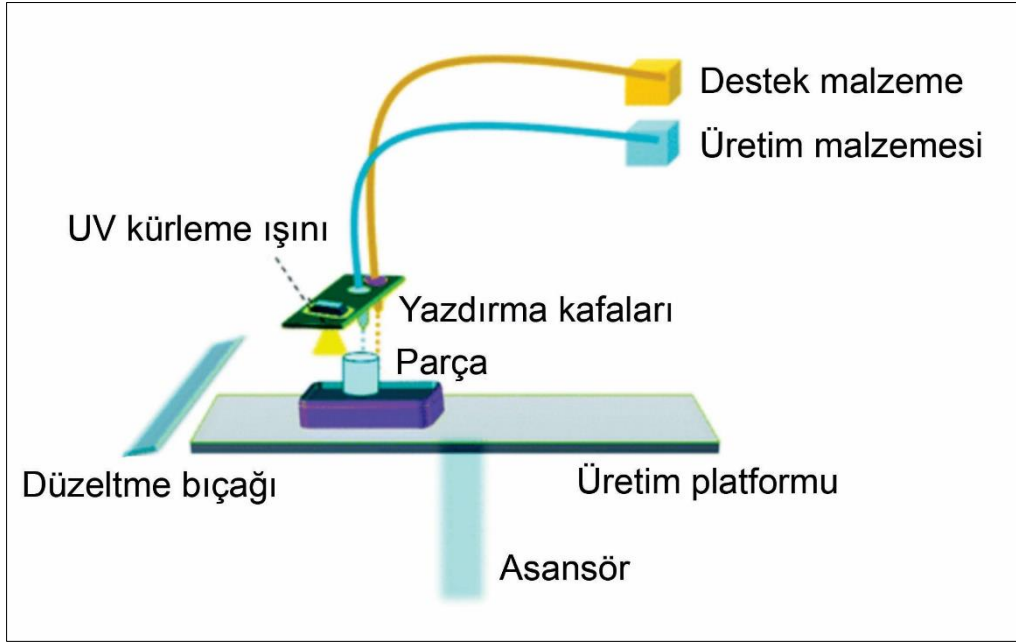
biyouyumlu toz parçacıklarının baskı için gerekli olması da başka bir kısıtlayıcı özellik olarak gösterilebilmektedir.

3.1.4. Malzeme püskürtme sistemi

Malzeme püskürtme sisteminde, özellikle inkjet baskı teknolojisinde sıvı haldeki fotopolimer malzeme piezo yazdırma kafalarından damlacık halinde püskürtülerek UV ışın ile katı hale getirilerek model oluşturulmaktadır. Bu sistemde, Stratasys firması tarafından patentlenen “PolyJet” ve 3D Systems firması tarafından patentlenen “MultiJet” gibi yazıcılarla çok malzemeli parçaların aynı anda üretimi mümkündür. Çoklu yazdırma kafasına sahip olmaları sebebiyle farklı fotopolimerik malzemelerin eş zamanlı baskısı yapılabilmektedir (Yap ve diğerleri, 2017). Bu sistemde, nano parçacık püskürtme (NanoParticle Jetting - NPJ) gibi farklı baskı teknikleri de vardır. NPJ baskı tekniği, XJet firması tarafından patentlenmiş olup baskı malzemesi olarak sıvı haldeki nano parçacıkları kullanmaktadır (URL 3).

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 3.6’da verilmiştir.



Şekil 3.6. Malzeme püskürtme 3B baskı sistemi şematik gösterimi (Sireesha ve diğerleri, 2018)

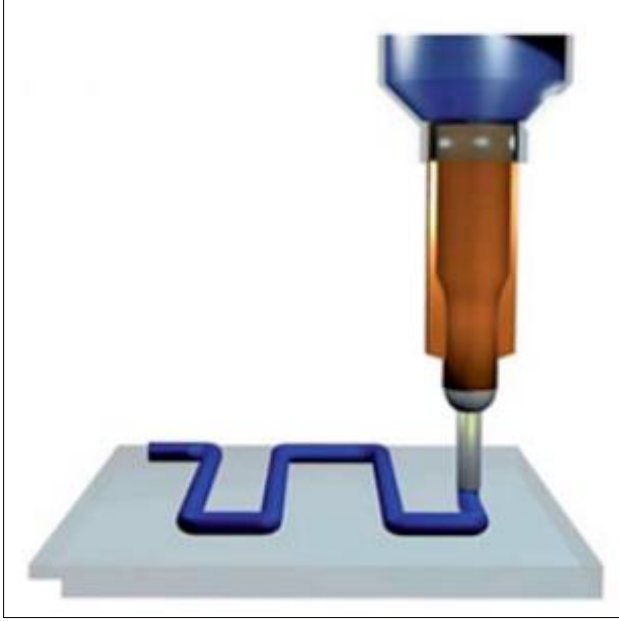
Malzeme püskürtme sistemi tüm 3B yazıcı sistemleri arasında, Z yönünde en yüksek katman kalınlığı (16 mm) üretimini sağlayan sistemdir. Bu sistemde en yaygın kullanılan malzemeler; PLA, ABS, poliamid ve bunların kompozitleridir (Meteyer, Xu, Perry ve Zhao, 2014; Sirringhaus ve Shimoda, 2003). Bu yöntemin 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 (URL 12).

Malzeme püskürtme sistemi, fotoplimerizasyon sistemindeki SLA teknolojisi ile benzerlik gösterir ancak üretim sonrası ek kürleme gerektirmemesi sebebiyle daha avantajlıdır (URL 12).

3.1.5. Doğrudan yazdırma sistemi

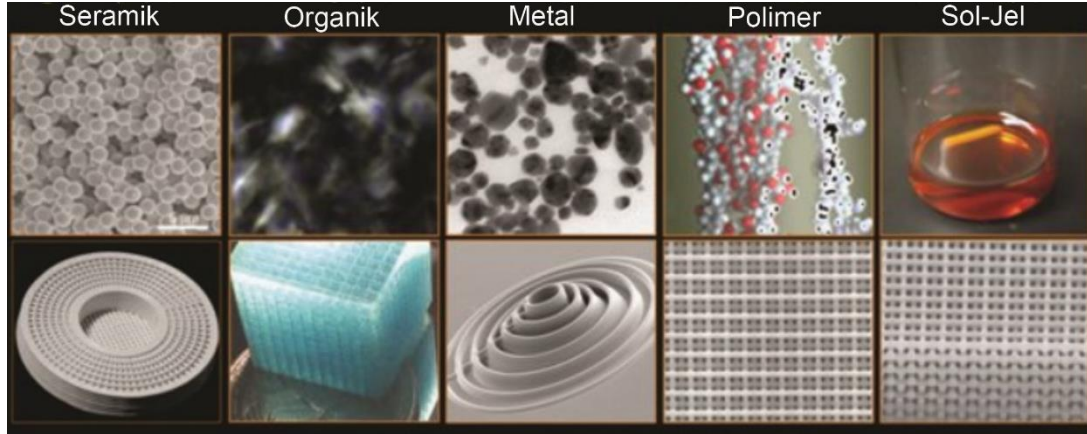
Doğrudan yazdırma (Direct Writing – DW) sistemi ile hiçbir maskeleme işlemine gerek olmaksızın doğrudan 3B baskı alınabilmektedir (Şekil 3.7). Bu sistem ile baskı alma sürecinde, malzeme ekstrüzyonu, malzeme püskürtme gibi diğer 3B yazıcı teknolojilerinin çalışma prensibi uygulanabilmektedir. Bu sistem 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 H) ve lazer transferiyle DW'dir.



Şekil 3.7. 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 ($>75\text{ mm}$) kullanılmaktadır (Tay ve Edirisinghe, 2001). Bu sistemde kullanılan malzemeler arasında matelik, organik, seramik, polimerik ve sol-jel gibi çeşitli malzeme grupları kullanılmıştır (Şekil 3.8) (Ahn ve diğerleri, 2011).



Şekil 3.8. 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 (URL 7).

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 kullanılabilecek malzemelerin formu oda sıcaklığında; katılaşabilir akışkan, kırılman 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 kıkırdak, 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. Viskozitenin 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 geliştirilmiştir (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 kullanılabilecek birçok seramik malzeme, hücre büyümesini sağlayabilecek uygun biyo-etkinlik ve yüksek sertliğe sahiptir (Riau ve diğerleri, 2016; Fillingham, Cvetanovich, Haugom, Erickson ve Gitelis, 2016). Biyoseramikler, insan vücudundaki uygulamalarda doğrudan kullanılabilmektedir (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 biyoinert olmak üzere ikiye ayrılır. Biyoaktif seramikler biyolojik olarak parçalanabilir olmakla birlikte, biyoinert seramiklerin mekanik mukavemeti yüksek ve biyouyumlulardır (Stevens, 2008; Wen ve diğerleri, 2017).

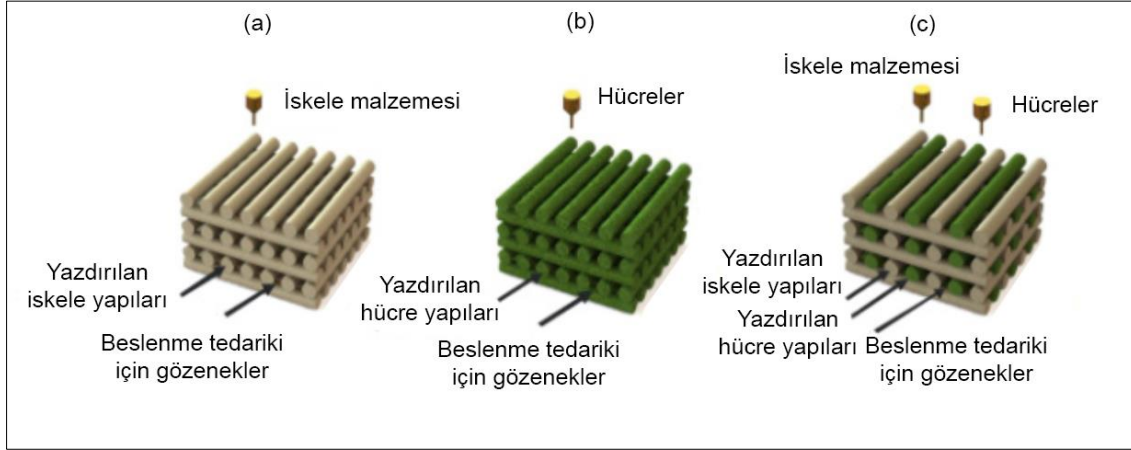
Doku mühendisliğinde 3B yazıcı teknolojileri ile baskı alma sürecinde kullanılabilen biyoinert seramikler; Alümina / borosilikat cam, Alümina / Silikon karbit (Silicon carbide – SiC) ve zirkonyumdur. Kullanımı uygun olan biyoaktif seramikler ise hidroksiapatit (Hydroxyapatite – HA), trikalsiyum fosfat (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 iskelelerin 3B baskısı

Doku mühendisliğinde uygulamalarında, 3B baskı ile biyobaskıyı 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 3.9).



Şekil 3.9. Hibrit iskelelerin oluşumu: a) iskele malzemelerinin hücre olmadan sürekli birikimi, b) sadece hücrelerle baskı alımı, c) Hücreler ve iskele 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 gösterebilmektedirler. 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 (Boby, Stackpool, Hacking, Tanzer ve Krygier, 1999; Ghassemi ve diğerleri, 2018).

4. LİTERATÜR TARAMASI

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 araştırmalarında görülmüştür ki kemik doku mühendisliğinde hemen hemen bütün eklemeli imalat yaklaşımları kullanılmıştır (Çizelge 4.1 ve 4.2).

Çizelge 4.1. Kemik iskelesi üretimi için 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, β -TCP	Lan, Lee, Seol ve Cho, 2009; Lee, Ahn, Kim ve Cho, 2009; Ronca, Ambrosio ve Grijpma, 2013; Schuurman ve diğerleri, 2011;
Toz Yataklı Füzyon Sistemi	PCL, PLA, Nano HA, Kalsiyum fosfat (Calcium phosphate - CaP)/Polihidroksi butirat valerat (Polyhydroxy butyrate valerate - PHBV), karbonatlı hidroksiapatit (carbonated hydroxyapatite - CHAP)/PLLA) -PLLA, β -TCP, PHBV	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;
Malzeme Püskürtme Sistemi	Polietilen glikol diakrilat (Polyethylene glycol diacrylate - PEGDA), Gelatin metakrilat (Gelatin methacrylate - GelMA) hidrojel, PEG hidrojel,	Wang ve diğerleri, 2015; Ozbolat ve Yu, 2013; Hölzl ve diğerleri, 2016; Xu, Baicu, Aho, Zile ve Boland, 2009; Billiet, Vandenhaute, Schelfhout, Van Vlierberghe ve Dubruel, 2012; Saunders ve Derby, 2014; Gao, Yonezawa, Hubbel, Dai ve Cui, 2015;
Doğrudan Yazdırma Sistemi	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	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;

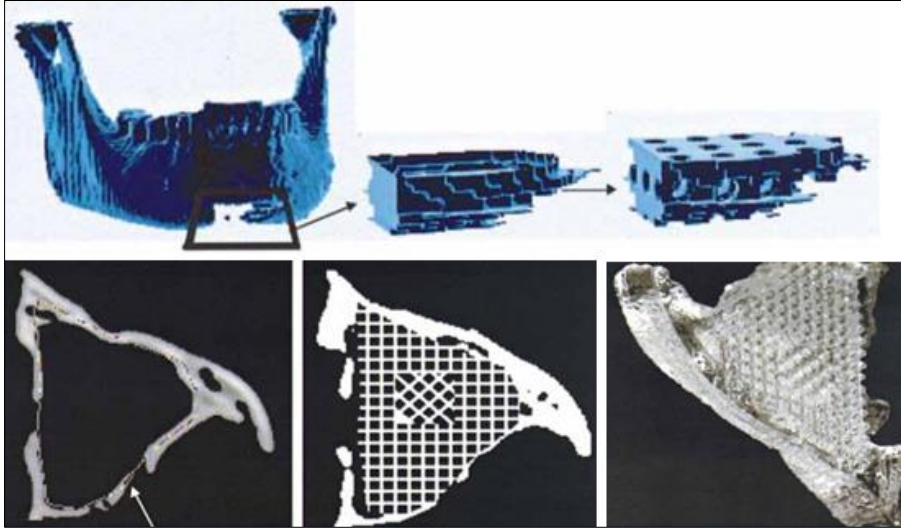
Çizelge 4.2. 3B baskı yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları

3B Baskı Yöntemleri	Avantajlar	Dezavantajlar
Malzeme Ekstrüzyon Sistemi	- Basit - Çeşitli biyomalzemelere baskı yapabilme - Yüksek hücre yoğunluklarına baskı yapabilme	- Erimiş faz ihtiyacı sebebiyle malzeme kısıtlaması - Sadece viskoz sıvılar için geçerli
Fotopolimerizasyon Sistemi	- Karmaşık iç özellikler elde edilebilme - Büyüme faktörleri, proteinler ve hücre desenleri mümkün - Yüksek hassasiyet	- Sadece fotopolimerlere uygulanabilir - UV ışık kaynağı ve UV'ye yakın mavi ışığın hücrelere karşı toksikliği - Çoklu hücrelerin basılmaması - Kürlleme işlemi sırasında hücrelere zarar vermesi
Toz Yataklı Füzyon Sistemi	-Post prosese gerek yok	- Özellik çözünürlüğü, lazer ışını çapına bağlı
Malzeme Püskürtme Sistemi	- Hızlı üretim, - Düşük maliyet - Yüksek çözünürlükte baskı yapabilme - Hassas ve parlak yüzeyleri kolaylıkla elde edebilme	- Sürekli bir akış sağlamada içsel yetersizlik - Dikey yapılar için zayıf işlevsellik - Düşük hücre yoğunlukları - Nispeten kırılgan ve zaman alıcı bir imalat yöntemi
Doğrudan Yazdırma Sistemi	-Prosesin hafif/yavaş durumu, proteinler ve yaşayan hücrelerin çizimini sağlar.	- Bazı malzemeler için gerekli olan heating/post processing işlemi biyomolekül birleşimini kısıtlar

Çizelge 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 kontrastı ters çevirilmiştir. Son aşamada, kusurlu bölgenin 3B görüntüsü üretilmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Mandibular kusurlara uygulanan iskele mimarisi tasarım süreci: a) CT taraması ile elde edilen kusurlu bölgenin 3B görüntüsü, b) Kusurlu geometri seçildikten sonra oluşturulan hasarlı görüntü, c) Kusurlu görüntüsü ve mimari görüntünün Boolean komutu ile birleştirilmesinden sonraki son iskele görüntüsü, d) Görüntüdeki iskeletsel kusurun seçilen taslağı, e) Kusurlu görüntüye ikame edilen iskele mimarisi, f) Üretilen son yapı iskelesi (Hollister ve diğerleri, 2000)

Bose ve diğerleri (2002) kontrollü gözenekliliğe sahip gözenekli seramik iskelelerin FDM teknolojisi ile üretilmesi için bir prosedür 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 Oligodentosit 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 diğ er FDM tabanlı çalışma ise kemik hücrelerinin sağlıklı büyümesi için kan, oksijen ve besin maddelerinin daha zengin beslenmesini teşvik etmek amacıyla tasarlanan 3B ara bağlantı özellikle 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 i  mimarilere sahip iskeleler üretilmiştir. Düzgün PP (alındığı gibi), işleme yardımcıları olan PP (TCP olmadan) ve PP-TCP kompozitinin (işleme yardımcısıyla) gerilme özellikleri değerlendirilmiş ve standart köpek kemiği numuneleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Ortalama gözenek büyüklüğü 160  m ve değişken hacimli gözeneklilik (% 36,% 48 ve % 52) ile silindirik gözenekli örnekler üzerinde tek eksenli sıkıştırma testleri yapılmıştır. % 36 hacim gözenekliliğine sahip  rnekler, 12.7 MPa'nın (megapaskal) en iyi basınç dayanımını göstermiştir. Sonuçlar, bu numunelerin, in vitro testin ilk iki haftasında m kemm l hücre büyümesiyle toksik olmadığını 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. Sitotoksisite ve hücre çoğalma çalışmaları, bu gözenekli seramik yapı iskelelerini kullanan çeşitli yapısal parametrelerin hücre büyüme davranışı üzerindeki etkisini anlamak için modifiye insan osteoblast hücreleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu işlem, uyarlanmış yapısal parametrelere sahip istenilen özellikte kemik greftlerini imal etmek için kullanılabilir.

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

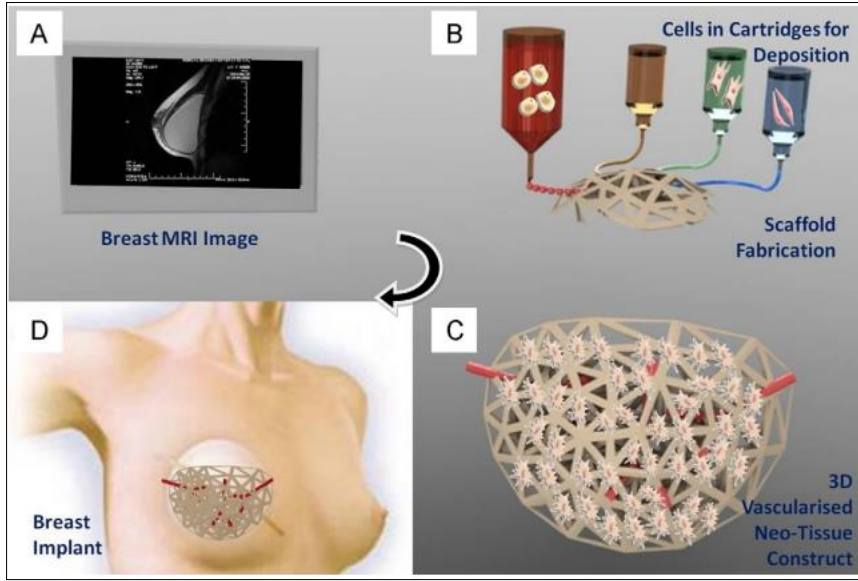
Lam, Teoh ve Hutmacher (2007) yaptıkları çalışmada, polimerik ve kompozit yapı iskelelerinin bozulmasının bir alkaline ortamda incelenebileceği hipotezini ortaya

koymuşlardır. Çalışmanın amacı, NaOH (sodyum hidroksit) bazlı bir sistemde PCL ve PCL-TCP iskele yapılarının bozulmasını karşılaştırmaktır. NaOH tabanlı bir sistemde PCL ve PCL- β -TCP iskele yapılarının bozulmasının detaylı olarak değerlendirilmesini amaçlayan ilk çalışmadır.

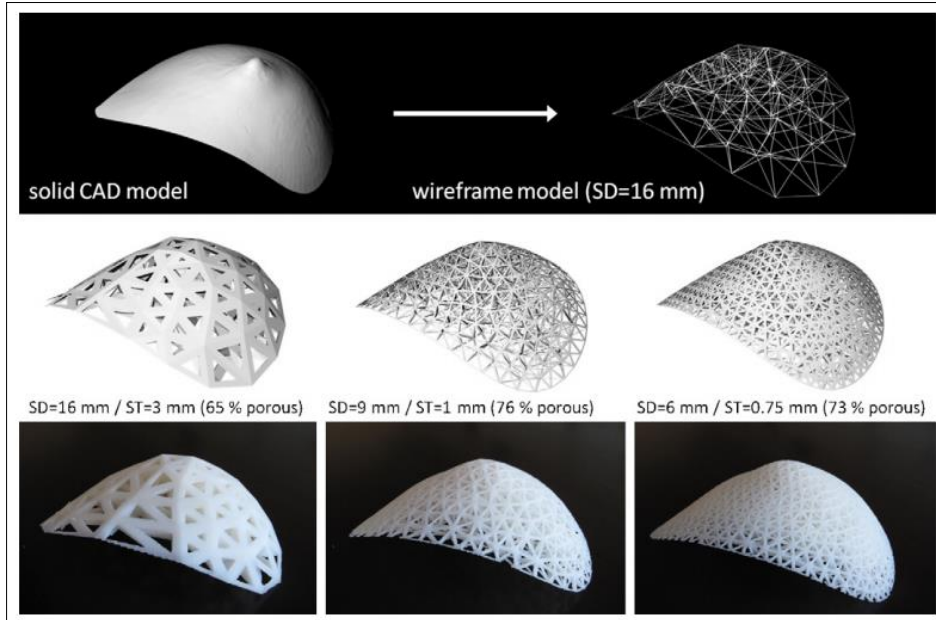
Lam, Savalani, Teoh ve Hutmacher (2008) bir alkali ortam kullanarak PCL ve PCL – TCP kompozit yapı iskelelerinin hızlandırılmış parçalanma çalışmalarından bahsetmişlerdir. PBS kullanarak fizyolojik olarak simüle edilmiş durumda PCL, mPCL (tıbbi dereceli bir PCL) ve kompozit mPCL-TCP yapı iskelelerinin uzun vadeli bozunma çalışmaları da aktarılmıştır. Bu paralel çalışmalarda, hızlandırılmış sistemin in-vitro fizyolojik koşullarla karşılaştırılması sonucundaki etkinliği değerlendirilmiştir.

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. Tavşan iskeletinin kritik büyüklükteki bir kusurunda bu iskelelerin kullanıldığı çalışmanın ön verilerini paylaşmışlardır.

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. Yeni tasarlanan dokunun 3B yazıcı teknolojileri ile üretim süreci Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Meme dokusu, yapıyı gösterme amaçlı olarak FDM teknolojisi ile ABS kopolimer malzemeden farklı gözeneklilik oranlarında üretilmiştir (Şekil 4.3).



Şekil 4.2. Eklemeli imalat teknolojileri ile meme dokusu üretimi prensibi şeması: a) MRI taraması ile elde edilen görüntü, b) İskele yapısının (biyobozunur termoplastik) ve jellerde süspanse edilmiş hücrelerin eşzamanlı ilave üretimi: adipoz-mimetik ECM jeli ön adipositler ve doğal ECM'lerini taklit eden jelde düz kas hücreleri, c) Üretilen meme dokusu tasarımı, d) Mastektomi sonrası implantasyon (Melchels ve diğerleri, 2011)



Şekil 4.3. Memenin yeniden yapılandırılması için iskele oluşturulma süreci: a) Gözenekli meme iskelesi katı modelinin CAD verileri, b) Farklı gözenek boyutu ve gözeneklilik yüzdeleri sonucu elde edilen farklı mesafeler, c) 3B baskısı alınan fiziksel prototipler (Melchels ve diğerleri, 2011)

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 indüklediğini belirlemektir. Elde edilen sonuçlar, biyomimetik iskele tasarımının kemik büyümesi sırasında fizyolojik yükleri destekleyebildiğini göstermiştir. Yetişkin bir koyundan alınan kemik örneğinin implante edilme süreci Şekil 4.4'de verilmiştir.



Şekil 4.4. Koyundan alınan kemik örneğinin implante edilme süreci (Szivek, Wojtanowski, David ve Jordan, 2016)

Dai ve diğerleri (2017), hücre yüklü "çekirdek-kabuk" yapılı çok hücreli heterojen bir tümör modelini 3B biyo-baskı 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) aşılama 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 incelemişlerdir. Apatit kaplama, vücut sıvısında 24 saat daldırıldıktan sonra iskele yüzeyini düzgün bir şekilde kaplamış ve sonra arginin-glisin-aspartik asit peptidi uygulanmıştır. Kaplanmış 3B iskeleler, MC₃T₃-E₁ 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 kullanılabileceğini 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 hidrojel kullanan nano / mikro ölçekli yapılar içeren iskeleler başarıyla üretilmiştir. Yelpazesine gömülü çoklu hücre tiplerinin spesifik 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 β -TCP ve polimerik karışımli 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. Nano HA parçacıkları yavaş yavaş büyür ve küresel olma eğilimindedir ancak, lazer gücü 50 W, ışık spot çapı 4 mm ve katman kalınlığı 0,3 mm olduğunda 200 ila 300 mm / dakika arasındaki tarama hızlarında nano ölçekli bir yapı tutmaya devam eder.

Pereira ve diğerleri (2012) tarafından yapılan bir çalışmada, tarama dokusunun (Scan Spacing - SS) ve toz tabakası kalınlığının (Powder Layer Thickness - PLT) üretilen process. 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 kardiyomiyositleri model kalp hücreleri olarak kullanmışlardır. Kontrollü mikro-kabuk yapılı aljinat hidrojel, jelleştirilmemiş alginik aside mikro damlalar halinde çapraz bağlayıcılar püskürtülerek oluşturulmuştur. Programlanmış gözeneklilik nedeniyle 1 cm kalınlığında yapılarda, hücreler canlı kalmıştır. Bu yapıların mikroskobik ve makroskobik kasılma fonksiyonları in vitro olarak gözlenmiştir. Bu sonuçlar inkjet biyo-prototipleme yönteminin fonksiyonel kalp sahte dokuların hiyerarşik tasarımı için kullanılabileceğini 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. Çözeltinin çözünürlüğünü göstermek için birkaç hücre içermeyen hidrojel modeli üretilmiştir. NIH 3T3 fibroblast hücreleri ile yapılan deneysel sonuçlar, bu sistemin en az beş gün boyunca 50 µm çözünürlük ve % 85 hücre canlılığı ile oldukça dikey bir 3B yapı üretebileceğini göstermiştir. Geliştirilen inkjet yönteminin mikro ölçekli hücre modellemesi için doku mühendisliği ve biyomühendislik alanlarında yaygın olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğu tespit edilmiştir.

Bir çalışmada, hidrojel malzemeleri ve hücreler arasındaki etkileşime odaklanan bioprinting 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 (Hölzl 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 (biyoreaktör) 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 kırılabilirlik 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 biyouyumluluğu araştırılmıştır (Seyednejad ve diğerleri, 2012).

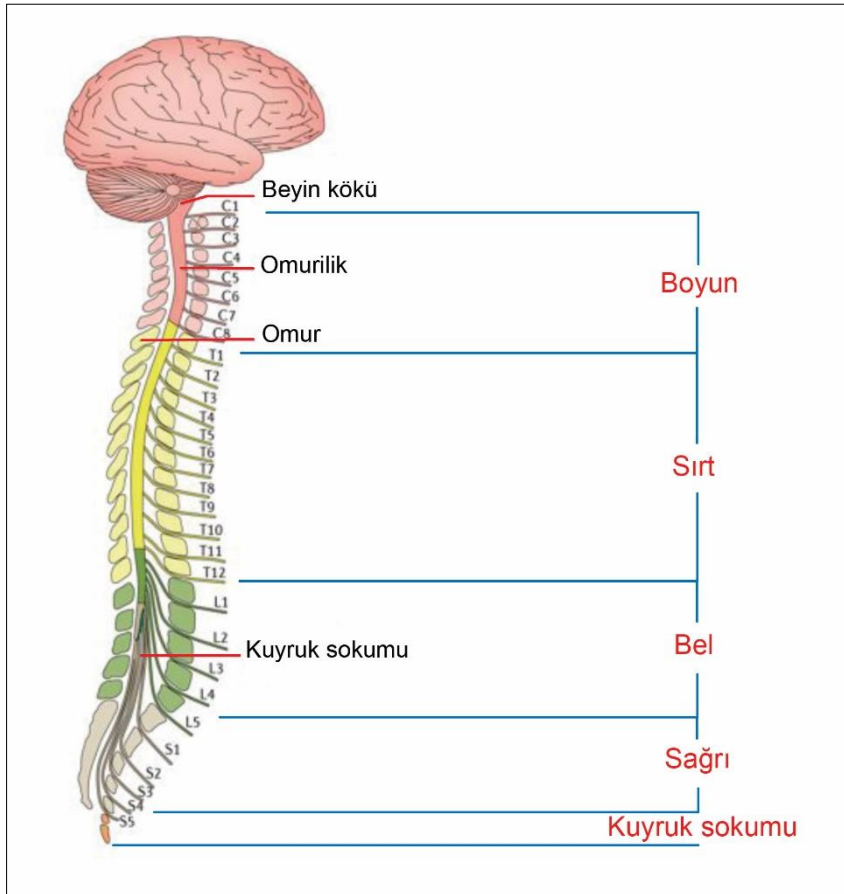
Luo, Lode ve Gelinsky (2013), içi boş aljinat liflerinden oluşan gözenekli iskeleler üretmişlerdir. Kendi kendine yapılan kabuk / çekirdek nozulları ile 3B Plotting yöntemi kullanılarak üretim gerçekleştirilmiştir. Bu tür malzemeler önceden oluşturulmuş bir vasküler sistem ile biyolojik olarak parçalanabilen 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, polilaktik asidi 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. KEMİK 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.

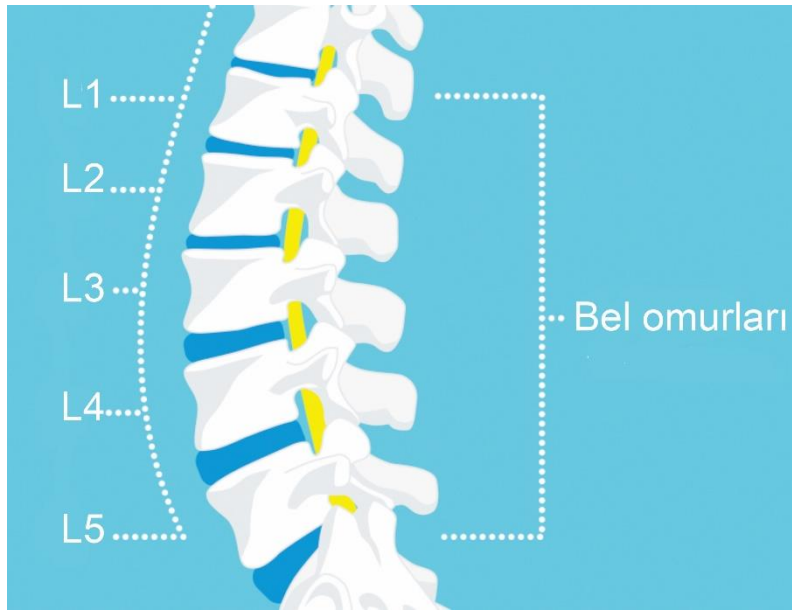


Şekil 5.1. Omurga sistemi (Ahuja ve diğerleri, 2017)

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 belirtilmektedir.

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 1)

5.2. Hücresel Birimlerin Tasarımı

Doku mühendisliği kapsamında yapılan yapay kemik iskelesi üretimi çalışmalarında, öncelikle sık ve birbirine bağlı gözenekliliğin sağlanabilmesi için bir hücresel birim tasarlanmalıdır. Bu süreçte, tasarlanan hücresel birimin periyodik olarak artacak şekilde yan

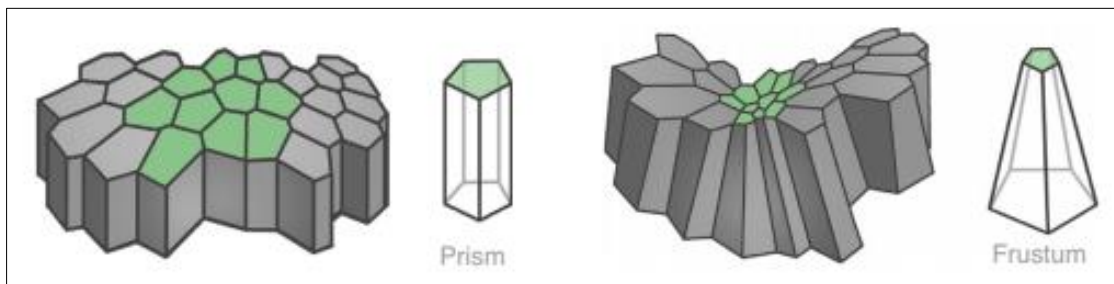
yana eklenerek kemik iskele yapısını oluşturması gerekmektedir. İskele yapısını oluşturacak hücresel birim hem modüler olmalı hem de istenilen gözenekliliği sağlayabilmelidir.

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 yönlerde 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

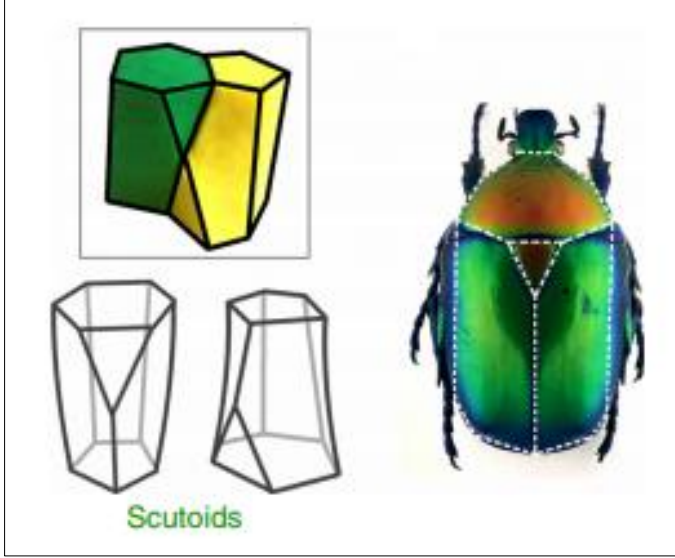
Yıllardır bilinen yassı, sütunlu ve küboid gibi hücrenin temel şekillerinin yanı sıra, araştırmacılar scutoid adı verilen yeni bir hücre şeklini keşfetmişlerdir. 2018 yılında İspanya'daki Sevilla ve Lehigh Üniversitesi'nde çalışan bilim adamları bu keşfi yayınlamışlardır (Chauhan, 2018). Keşif aşamasındaki 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

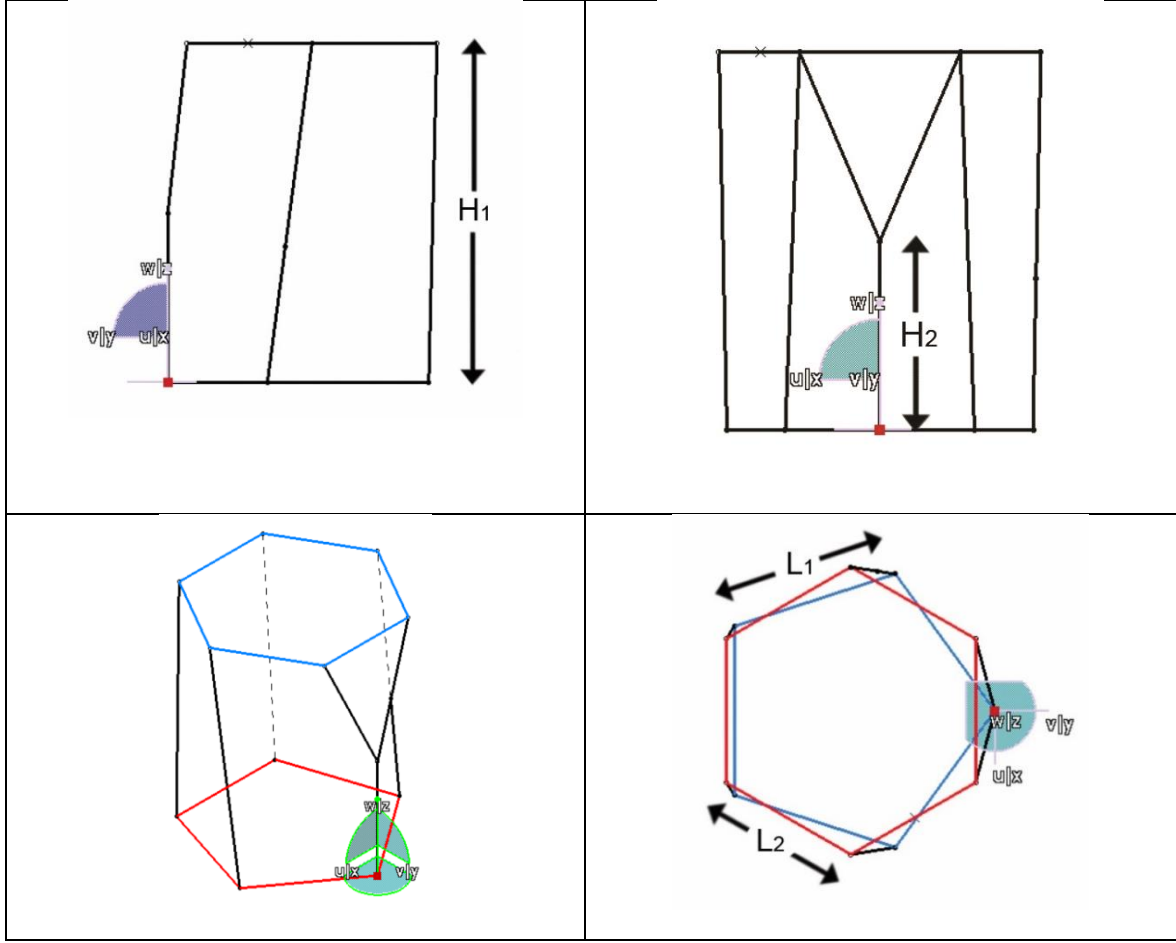
bildirilmiştir. Scutoid ismi, keşfedilen şeklin bazı böceklerin arka kısmındaki kalkan şeklindeki yapıya benzetilmesi sebebiyle verilmiştir (Şekil 5.4) (URL 6).



Şekil 5.4. Bazı böceklerin sırtındaki üçgenimsi yapıya benzetilen scutoid şekli (Gómez-Gálvez ve diğerleri, 2018)

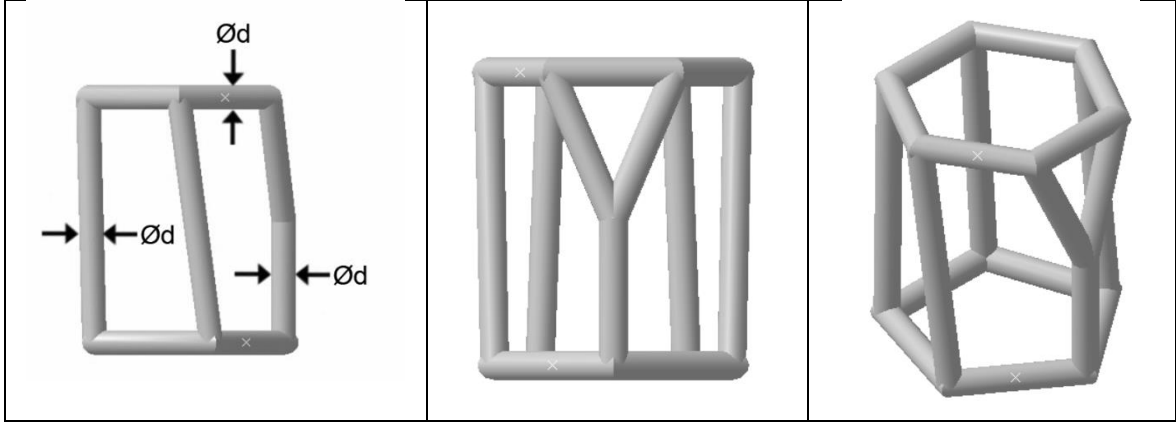
Lehigh Üniversitesi'ndeki bilim adamları, yapay organ geliştirme sürecinde dokuların verimli bir şekilde büyümesini sağlamak amacıyla hücre diziliminde doğadan ilham alınarak bu şeklin taklit edilebileceğini belirtmişlerdir (URL 6).

Bu çalışma kapsamında geliştirilen kemik dokusunu meydana getiren hücresel birimlerden birinin Scutoid adı verilen bu şeklin olması uygun görülmüştür. Scutoid şekli öncelikle CATIA V5 R25 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, Sithiseripratip, 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 beşgen kenar uzunluğunun iki katı olarak belirlenmiştir.



Şekil 5.5. Scutoid modelin tel kafes görüntüsü (Yapının üst kısmını oluşturan düzgün beşgenin bir kenarı $L1 = 2 \text{ mm}$ ve yapının alt kısmını oluşturan düzgün altıgenin bir kenarı $L2 = 1,701 \text{ mm}$, modelin tam yüksekliği $H1 = 4 \text{ mm}$ ve üçgensel bölgeyi oluşturan dikmenin yüksekliği $H2 = 2 \text{ mm}$)

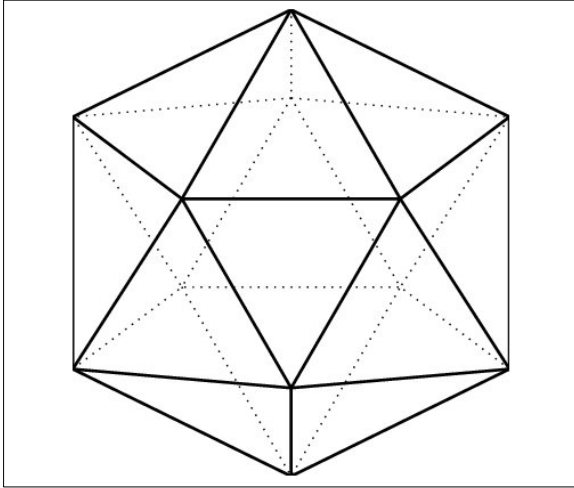
Tel kafes olarak tasarlanan Scutoit hücrel birim daha sonra katı model haline getirilmiştir. 3B modelleme aşamasında gerekli olan model ölçüleri literatür bilgilerinden (Limmahakhun, Oloyede, Sitthiseripratip, Xiao ve Yan, 2017) ve kullanılan 3B yazıcıların nozul çapları esas alınarak oluşturulmuştur (Şekil 5.6). Burada esas olan payanda (strut) çapının en az yazıcı nozul çapı kadar olmasıdır. Literatür incelendiği zaman da payanda çapının 400 ile 450 μm arasında değiştiği görülmektedir (Germain, Fuentes, van Vuure, des Rieux ve Dupont-Gillain, 2018). Scutoid hücrel modelde bütün payanda çapları 400 μm olarak belirlenmiştir.



Şekil 5.6. Scutoid hücresel birimin katı modeli (Payanda çapı $\text{Ød} = 400 \mu\text{m}$)

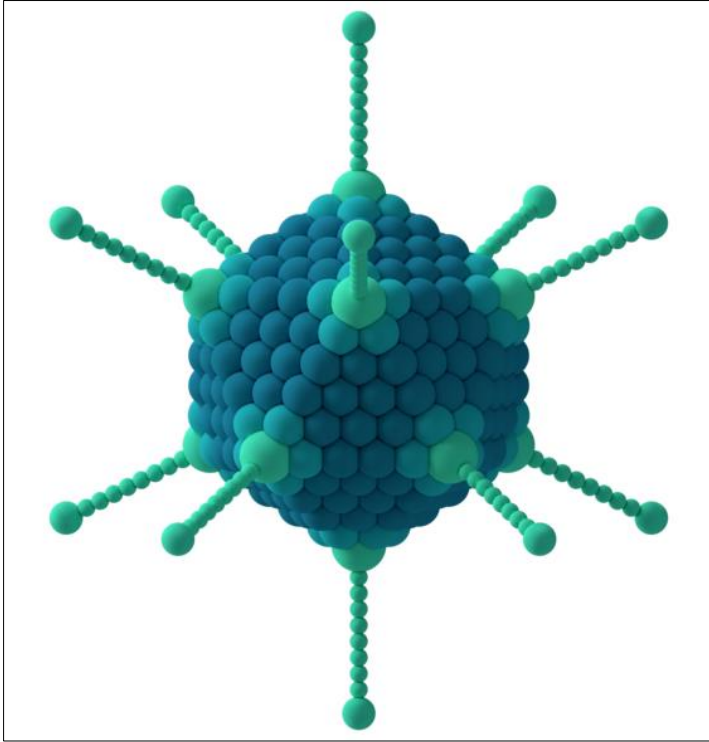
5.2.2. Düzgün yirmiyüzlü model

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 14). Bu şekle düzgün yirmiyüzlü ismi verilir (Şekil 5.7).



Şekil 5.7. Düzgün yirmiyüzlü (URL 8)

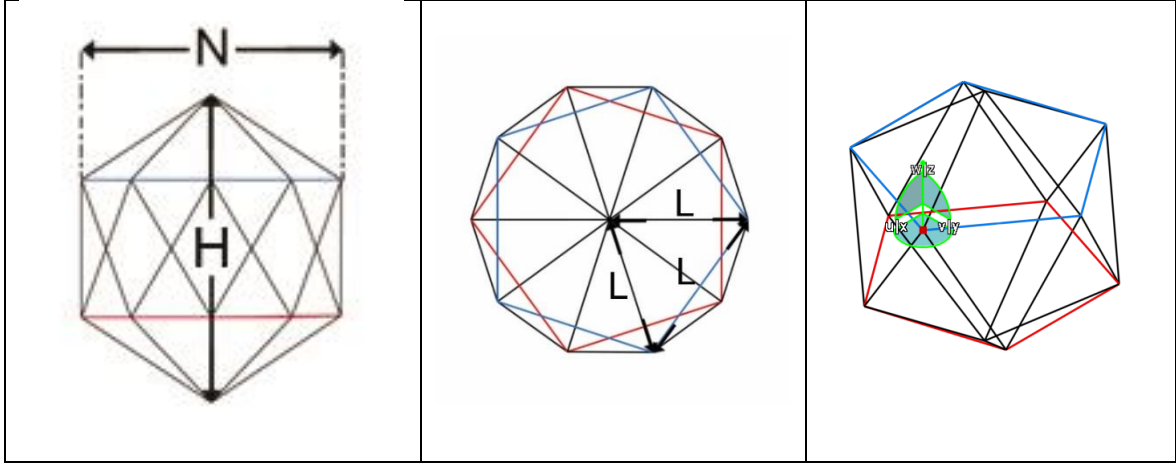
Kapsid adı verilen bir virüsün protein kabuğu, virüsün genetik malzemesini çevrelemektedir. Kapsidler yapılarına göre sınıflandırılır ve bunlardan çoğunluğu ikosahedral ve sarmal yapıdadır (Şekil 5.8) (URL 13).



Şekil 5.8. Bir adenovirüsün icosahedral kapsidi (URL 13)

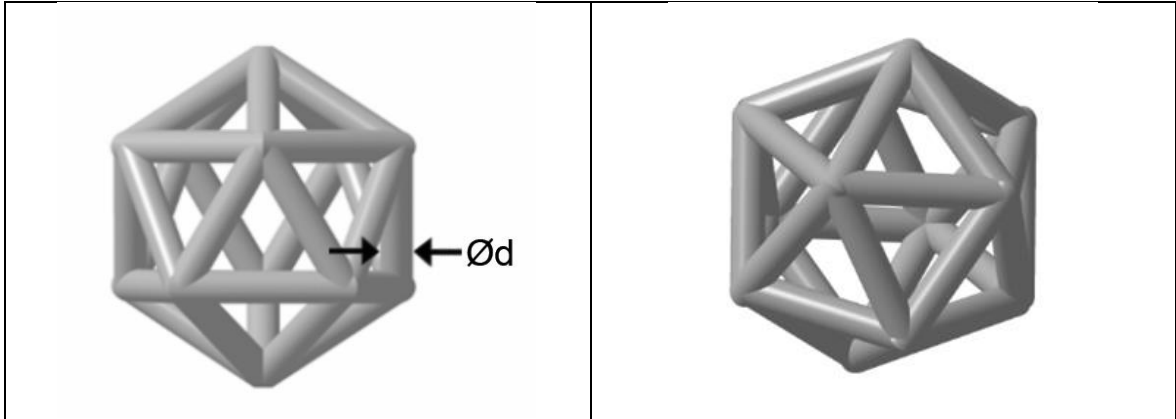
Bu çalışmada geliştirilecek olan doku iskelesinin hücresel birimlerinden birisi de düzgün yirmiyüzlü olarak seçilmiştir. Bu şeklin doğada da var olması ve periyodik olarak her yöne doğru arttırılabilmesi hücresel birim olarak seçilme sebeplerindendir. Düzgün yirmiyüzlü ile gözenek sayısı yüksek hücresel yapılar oluşturabilmek mümkündür. Düzgün yirmiyüzlü, ilk olarak CATIA V5 R25 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 $L = 2 \text{ mm}$ ve modelin yan görüntüsündeki toplam yükseklik $H = 3,804 \text{ mm}$ ve genişlik $N = 3,23 \text{ mm}$)

Tel kafes tasarımının 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 $400 \mu\text{m}$ olarak belirlenmiştir.



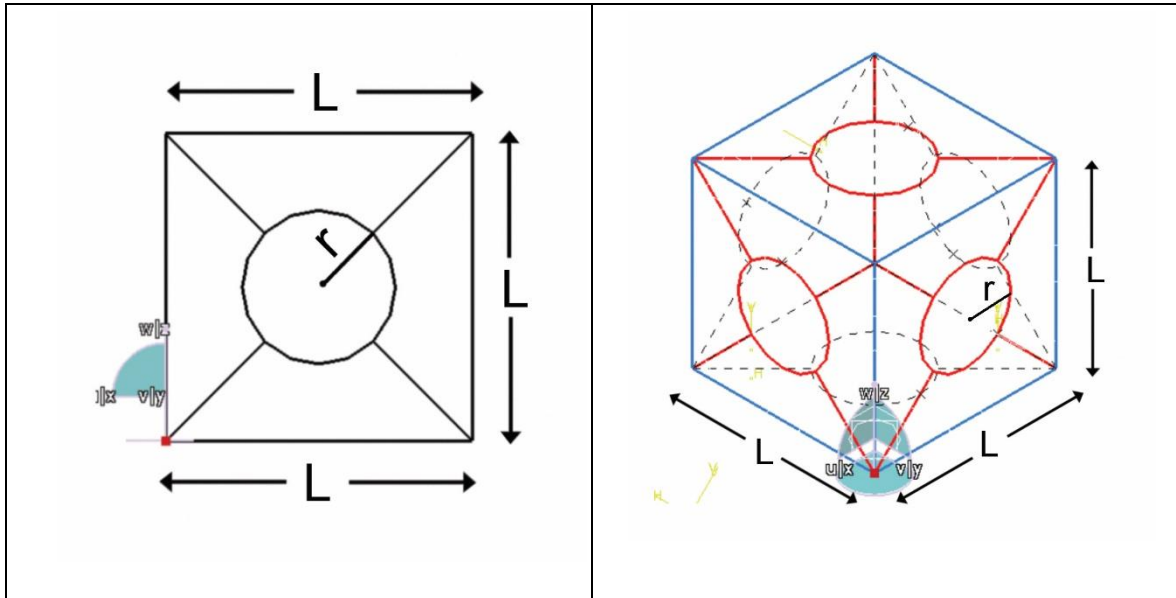
Şekil 5.10. Düzgün yirmiyüzlü hücresel birimin katı modeli (Payanda çapı $\text{Ød} = 400 \mu\text{m}$)

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 V5 R25 programında çizilmiştir. Köşeleri birleştirilen kübik

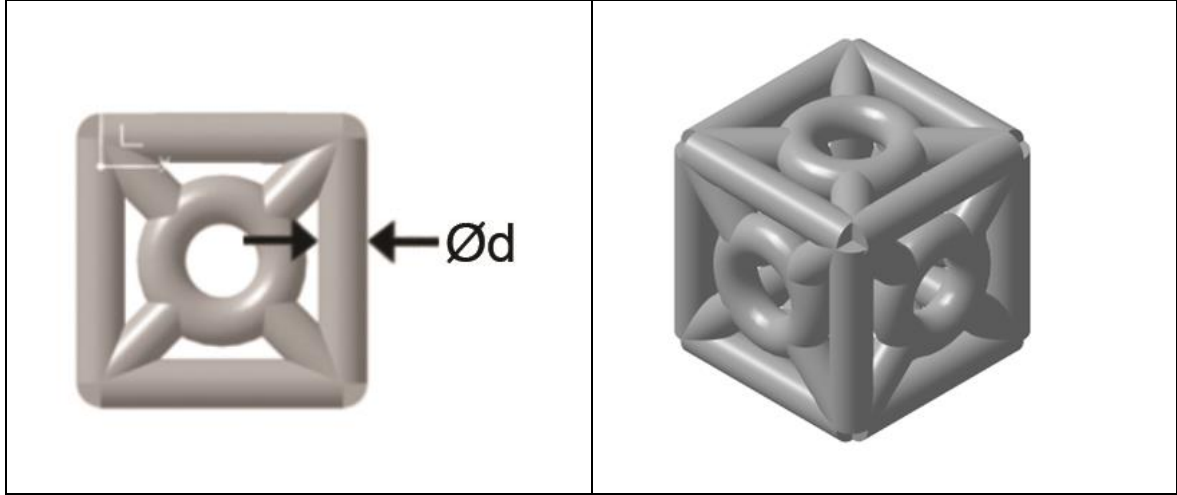
formun gerçek hücre yapısına benzerliğini arttırmak için merkez noktalarında dairesel form kullanılmıştır.

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)

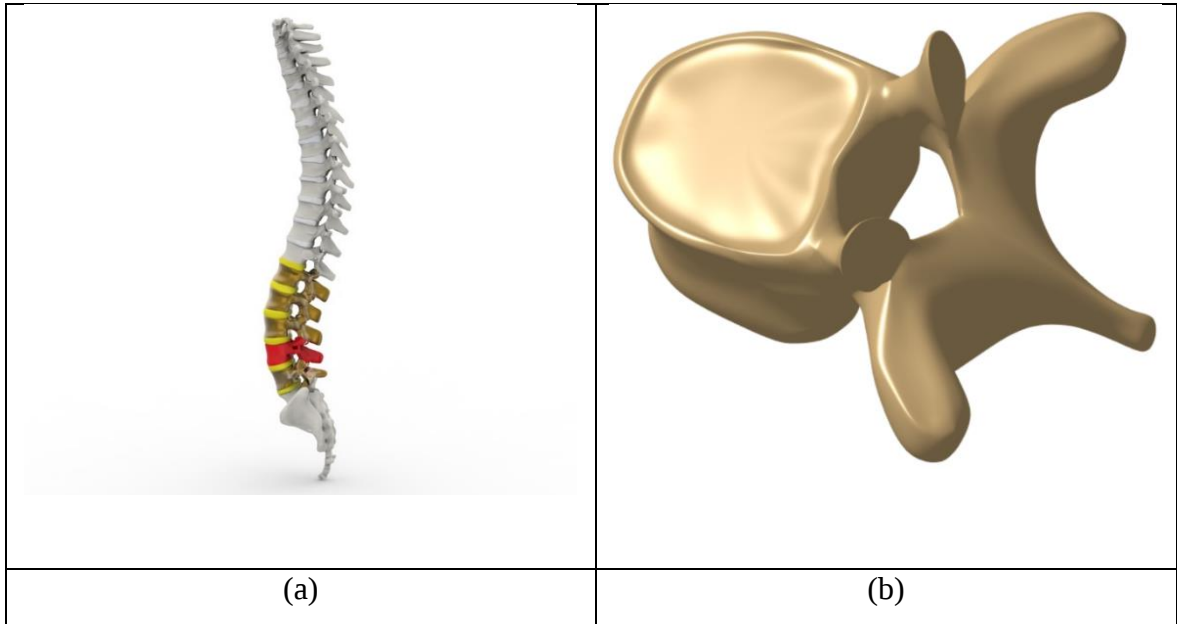
Tel kafes olarak tasarlanan kübik formdaki hücresel birim daha sonra katı model haline getirilmiştir. Tel kafes tasarımının modellenmesi aşamasında gerekli olan model ölçüleri literatür bilgilerinden (Germain, Fuentes, van Vuure, des Rieux ve Dupont-Gillain, 2018) ve kullanılacak 3B yazıcıların nozul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



Şekil 5.12. Kübik hücresel birimin katı modeli (Payanda çapı $\text{Ød} = 400 \mu\text{m}$)

5.3. Yapısal İskelelerin Oluşturulması

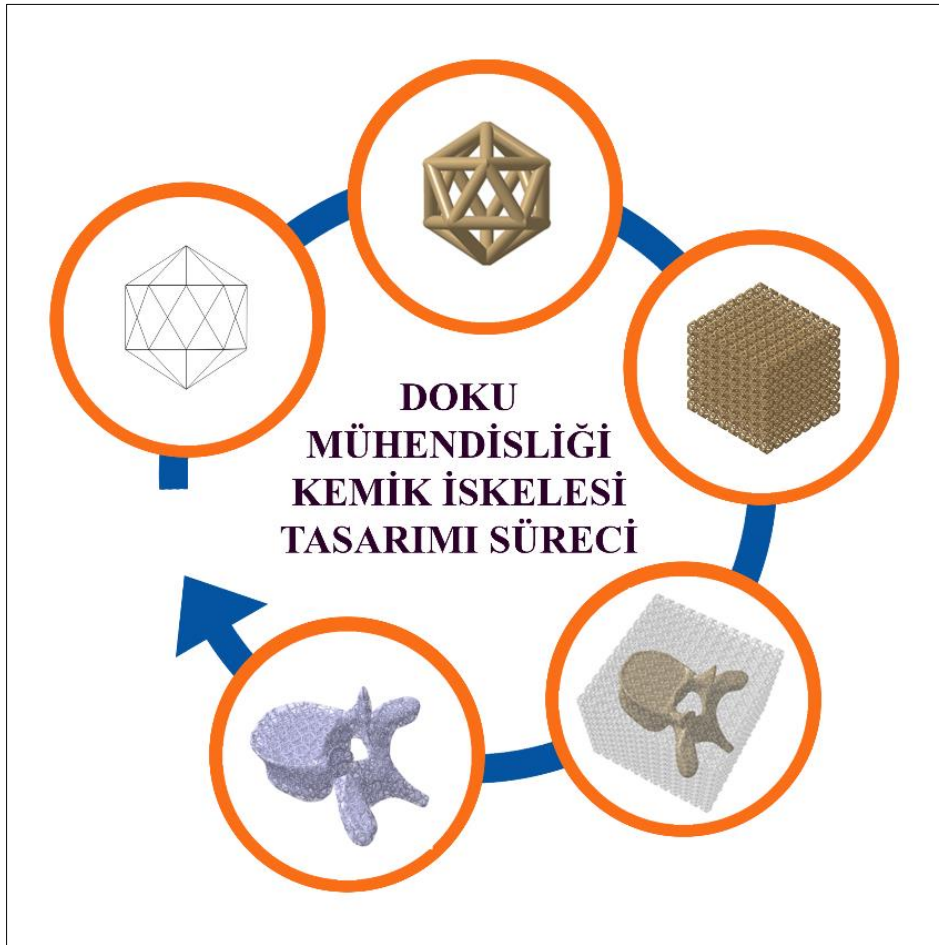
Bu çalışma kapsamında L4 kemiği üzerinde meydana gelebilecek ciddi hasarlarda kemiğin yeniden üretimi sürecine odaklanılmıştır. L4 kemiğinin 3B yapısı, omurga sistemine ait CT verilerinden elde edilmiştir (Şekil 5.13a). Elde edilen omurga kemiği verilerinden L4 kemiği alınmış ve CATIA ortamında gerekli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



Şekil 5.13. CT taraması sonucu elde edilen omurga sistemi modeli: a) Omurga kemiği, b) L4 kemiği

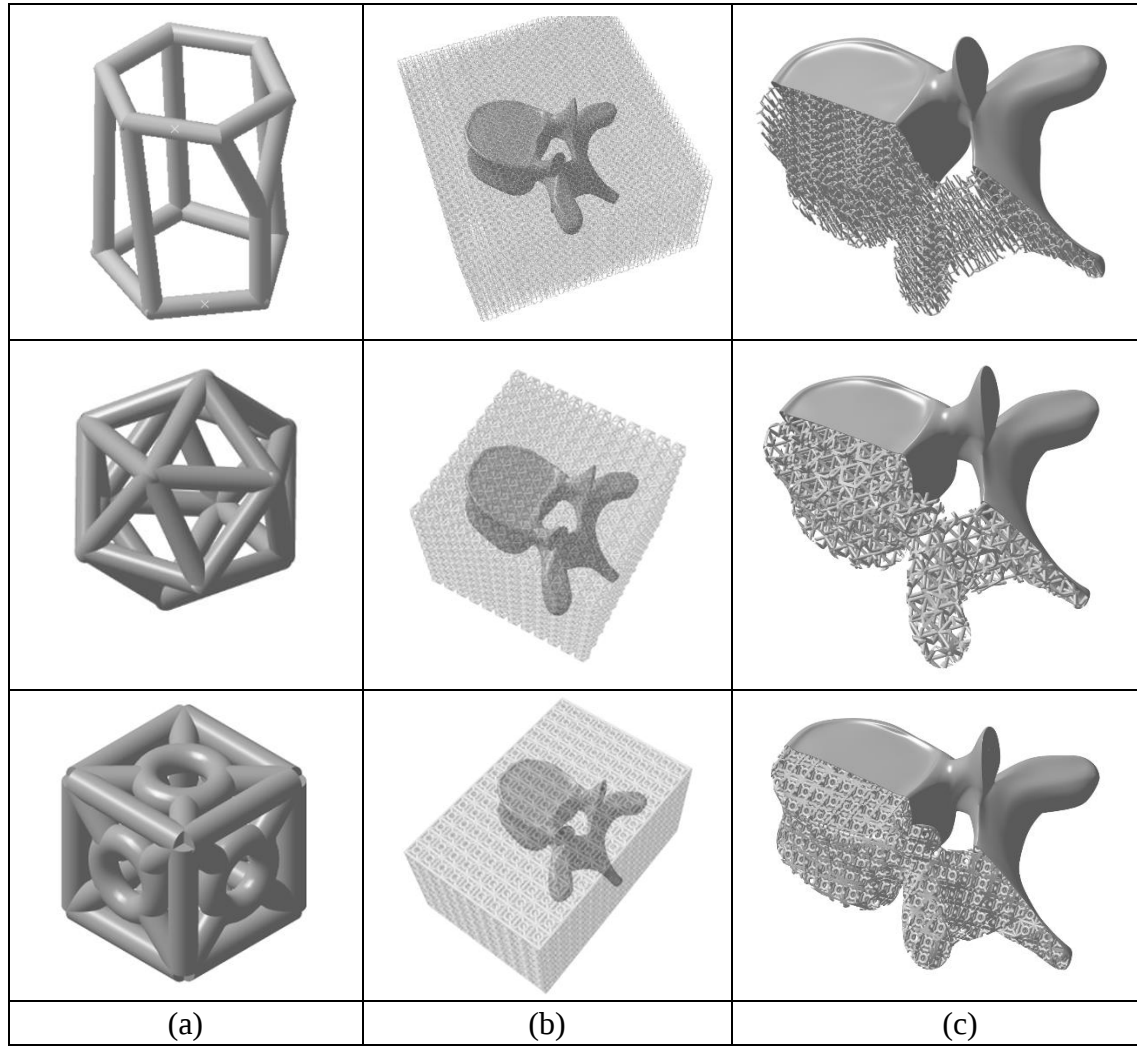
Kemik iskele tasarımı süreci dört ana işlem adımından oluşmaktadır (Şekil 5.14):

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



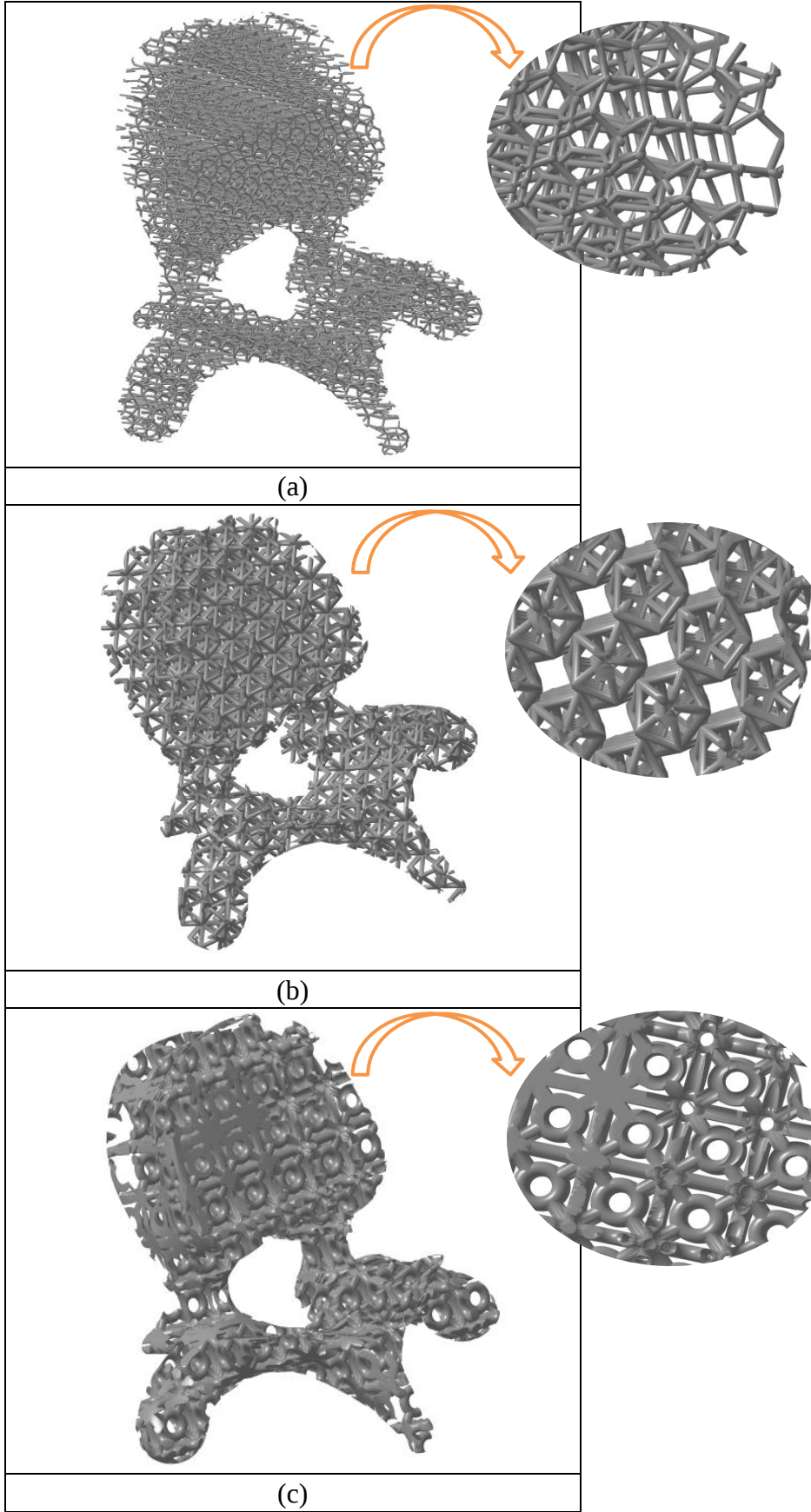
Şekil 5.14. Kemik iskelesi tasarım süreci

L4 kemiğinin 3B modelinin elde edilmesinden sonra CATIA V5 R25 programında tasarlanan üç farklı hücresel birimin periyodik olarak arttırılması ile diktörtgensel formda iskele yapıları oluşturulmuştur. Bu iskele yapıları Boolean operasyonları ile L4 kemiğine giydirilmiştir (Şekli 5.15).



Şekil 5.15. L4 kemiği, yapay kemik iskelesi oluşturma işlem adımları: a) Hücresel birim oluşturma, b) Periyodik olarak çoğaltılan hücresel birimlerin L4 kemik modeline giydirilmesi, c) Boolean operasyonu (subtraction) ile model oluşturma

Şekil 5.16'da süreç sonunda oluşturan iskele yapılarının nihai modelleri görülmektedir.



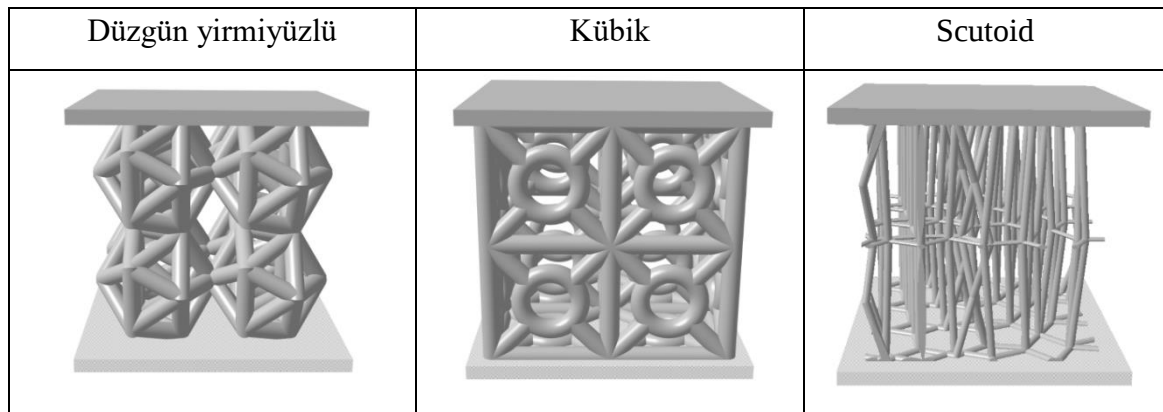
Şekil 5.16. Yapay kemik iskeleleri: (a) Scutoid (b) Yirmi yüzlü (c) Kübik model

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 V17.2 sonlu elemanlar yazılımı kullanılmıştır. CATIA V5 ile elde edilen 3B katı model, ANSYS Design Modeler içerisine 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 Çizelge

6.1’de verilmiştir. Çizelge 6.2’de ise SEA’de kullanılan malzemelerin elastisite modülü ve poisson oranları verilmiştir.

Çizelge 6.1. Analiz modelleri için tüm elemanların eleman sayısı

Geometri	Node Sayısı	Eleman Sayısı
Yirmiyüzlü 2x2 cm	15515	2007
Kübik 2x2 cm	14861	2145
Scutoid 2x2 cm	17746	2302

Çizelge 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 Çizelge 6.3 Çizelge 6.4 ve Çizelge 6.5’te sırasıyla verilmiştir.

Çizelge 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
Kıyılma sertliği	.	85 D	85 D
Isıl sapma sıcaklığı	ASTM D648 @ 264 psi	118°F	48°C
	@ 66 psi	118°F	48°C

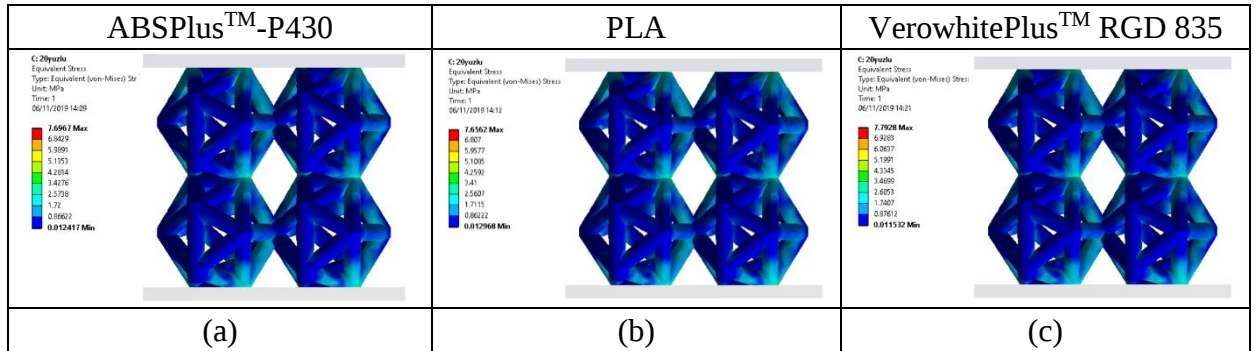
Çizelge 6.4. PLA fiziksel ve mekanik özellikler

Fiziksel özellikleri	Test metodu	Değer
Spesifik yer çekimi	ASTM D1505	1.24 g/cm ³
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

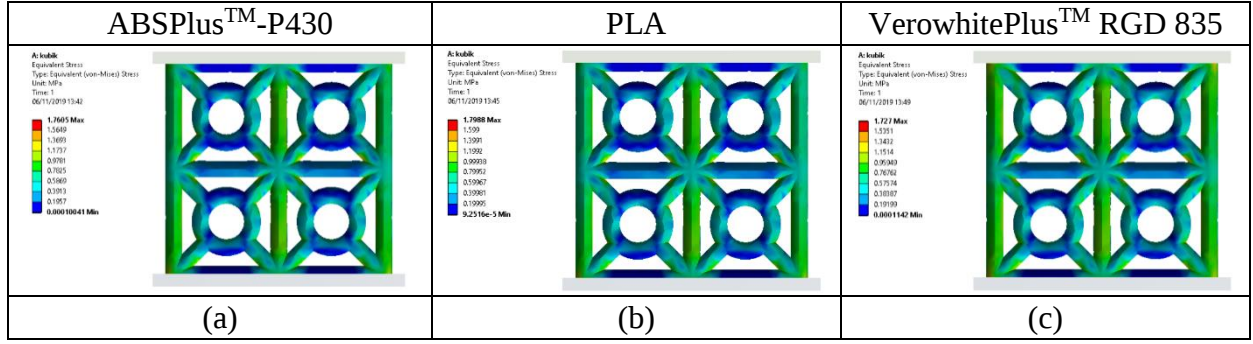
Çizelge 6.5. Malzeme ekstrüzyon yönteminde kullanılan ABSplus™ – P430 malzemesinin özellikleri

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

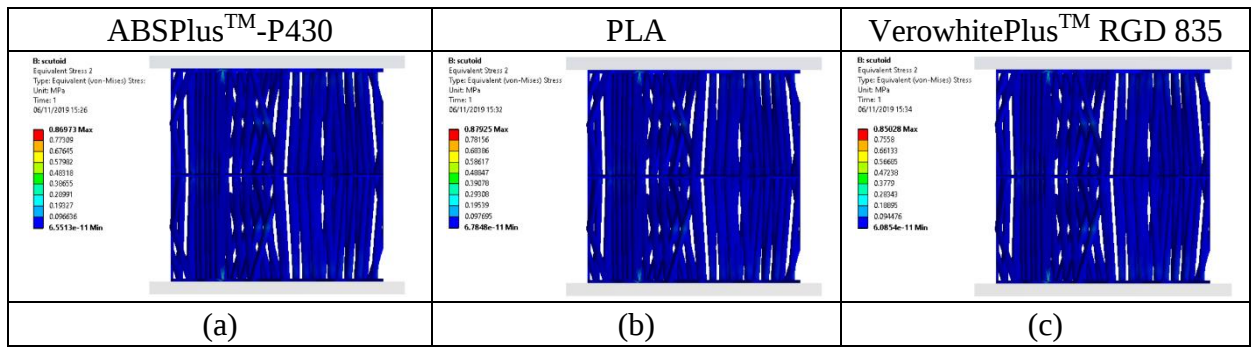
Üç farklı malzeme ve üç farklı geometrideki hücresel birim tasarımı ile toplam 12 farklı analiz sonucu elde edilmiştir. Analizi işlemlerinin tümünde, modelin üzerine 2x2 cm genişliğinde ve 3 mm kalınlığında plakalar yerleştirilmiş, uygulanan yüklerin model üzerinde homojen bir şekilde dağılması sağlanmıştır. Plaka üzerine tek yönde 10N dikey yük uygulanmış ve alt plaka üzerinden de tüm yönlerden sabitlenmiştir. Şekil 6.2, Şekil 6.3 ve Şekil 6.4'te modeller için von Mises analiz sonuçları verilmiştir.



Şekil 6.2. 20 yüzölü model von Mises gerilim dağılımları

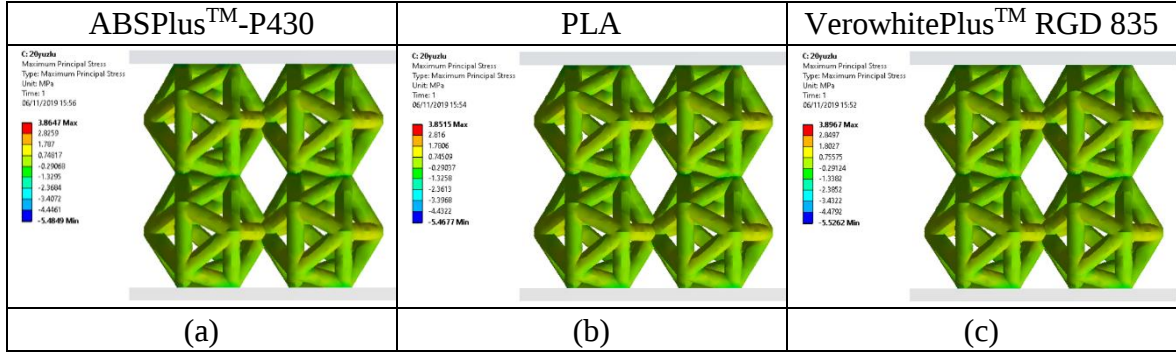


Şekil 6.3. Kübik model von Mises gerilim dağılımları

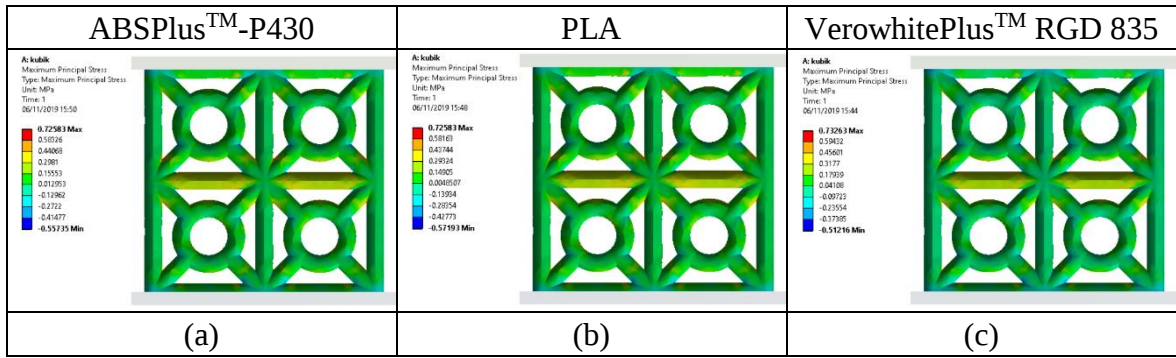


Şekil 6.4. Scutoid model von Mises gerilim dağılımları

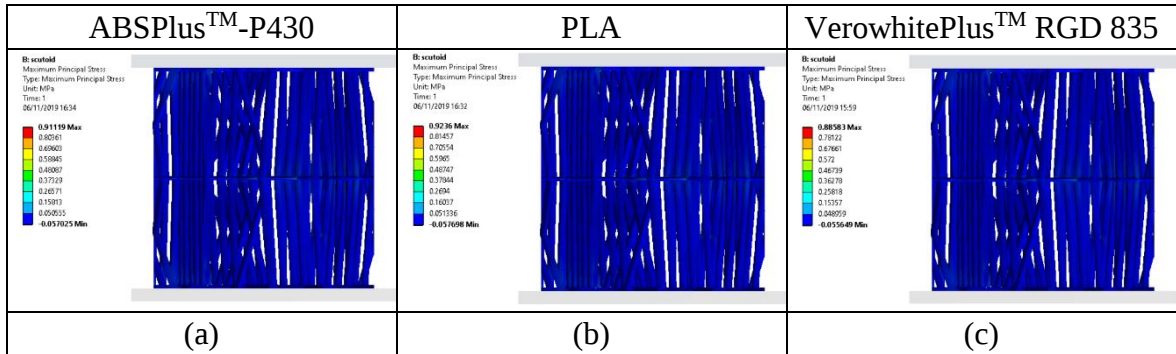
Birim elemanın normallerinde oluşan gerilmelere asal gerilmeler ve yüzeylerde oluşan gerilmelere kayma gerilmesi denmektedir. Birim elemanı koordinat merkezinde döndürmeye başladığımızda gerilme değerleri değişmektedir. Kayma gerilmelerinin sıfır olduğu açıda sadece normal gerilmeler kalır ve bu gerilmelere asal gerilmeler (principle stress) 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 6.5, Şekil 6.6 ve Şekil 6.7).



Şekil 6.5. 20 yüzlü 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 imalat laboratuvarı” kullanılmıştır. Laboratuvarda bulunan ekstrüzyon tabanlı 3DISON PRO cihazı ve malzeme püskürtme sistemi ile çalışan Stratasy marka Objet30 cihazı (Resim 7.1) kullanılmıştır.

7.1.1. Stratasy Objet30 cihazı



Resim 7.1. Stratasy Objet30 cihazı

Bu masaüstü 3B baskı sisteminin çalışabilmesi için bir adet yazıcıya yerleşik bilgisayar ve bir adet sunucu iş istasyonu (Server Workstation) gerekmektedir (Resim 7.2). Cihazın boyut ve ağırlığı Çizelge 7.1’de verilmiştir.



Resim 7.2. Objet30 kurulum şeması

Çizelge 7.1. Objet30 ölçü ve ağırlığı

En x Boy x Derinlik (cm)	En x Boy x Derinlik (cm)	Ağırlık (kg/lb)
82.6 × 60 × 62	32.5 × 23.6 × 24.4	106 kg / 234 lb

Cihazın ön ve arka görüntüsü ile burada yer alan donanımlar Resim 7.3'te verilmiştir.



Resim 7.3. Objet30 cihazının ön ve arka görüntüsü

Objet30 ile 3B baskı alma sürecinde öncelikle baskısı alınacak modelin dosya formatı STL (Standard Triangulation Language) veya SLC (Stereo-Lithography Contour) olarak

düzenlenmelidir. Modelin tamamı oluşturulana dek baskı malzemesi üretim tablasına püskürtülür. Bu işlemde model ve destek malzemesi olmak üzere iki tür malzeme kullanılır. Bu malzemeler, reaktif monomer ve oligomerlerden oluşan reçinelerden yapılmıştır.

Bu sistem ile baskı alma sürecinde aynı anda birkaç ürünün 3B baskısını almak mümkündür. Objet30 cihazında baskısı alınacak olan tek bir model için maksimum boyutlar Çizelge 7.2’de verilmiştir.

Çizelge 7.2. Baskısı alınacak model için 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)

CAD modelinin STL veya SLC formatına dönüştürülmesinden sonra, model Objet Studio yazılımına gönderilir. Bu yazılım, tabla ayarları ve iş yönetimi olmak üzere iki kısımdan meydana gelir. Tabla ayarları ile modeller düzenlenerek baskıya hazırlanmaktadır. İş yönetimi kısmıyla da yazdırma işlemleri izlenip yönetilebilmektedir.

Modelin üretime hazırlanışı, üretim tablasına parçanın yerleştirilmesi, gerekli olduğu durumlarda parça yönü ve konumunun değiştirilmesi ve malzeme ile model bitişinin seçilmesi aşamalarından oluşmaktadır. Üretim tablasına üretilecek parçanın yerleştirilmesi otomatik olarak veya manuel olarak yapılabilmektedir. Parçanın 3B modelini yazılımda, shaded, wireFrame ve points olarak görmek mümkündür.

Baskı işlemine başlamadan önce baskı modu seçilmelidir. Çizelge 7.3’te seçilebilecek baskı modları ve örnek bir seçim verilmiştir.

Çizelge 7.3. Objet30 baskı modları

Mod	Yüksek kalite	Yüksek hız	Draft
Prime	✓	✓	✓
Dental prime	✓	✓	

Yüksek kalite modunda, ince ayrıntılar ve hassas nesneler üretmek için uygun modeller 15 mikron katmanlar halinde basılmaktadır. Yüksek hız moduna kıyasla çoğu tepsiyi yazdırmak için çok daha fazla zaman gerekmektedir. Yüksek hız modunda, çoğu modelin üretilmesi için uygun olan 28 mikron katmanlarında baskı alınmaktadır. Yüksek kalite moduna kıyasla çoğu tepsiyi yazdırmak için çok daha az zaman gerekmektedir. Draft modunda ise büyük modeller ve ilk tasarımları üretmek için uygun olan 36 mikron katmanlarında baskı alınmaktadır. En hızlı ve ekonomik baskı modudur. Baskı işleminin tamamlanmasından sonra yazdırma kafaları ve roller temizlenmelidir.

7.1.2. uPrint® SE Plus 3B Yazıcı

Bu çalışma kapsamında kullanılan bir diğer cihaz ise malzeme ekstrüzyonu sistemi ile masaüstünde çalışan uPrint® SE cihazıdır. (Resim 7.4). Bu cihazın çalışma prensibinde, sıcaklık kontrollü bir nozzle vasıtası ile ABS+ malzeme katman katman makine üretim tablasına serilir. Model tamamlandığında destek yapıları su-kimyasal karışımında (Waterworks) kolaylıkla sökülebilmektedir. Cihazla ilgili teknik özellikler Çizelge 7.4’de verilmiştir.



Resim 7.4. Stratasys uPrint® SE cihazı

Çizelge 7.4. 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
Malzeme Renkleri	Naturel, koyu gri, siyah, kırmızı, mavi, turuncu, yeşil, sarı
Yazılım	CatalystEX
İşletim Sistemi Uygunluğu	Windows 8, Win 7, XP, Vista
Network Bağlantısı	RJ45 ethernet kablosu ile
Ağırlık	76 kg
Güç Gereksinimi	220-240V 50/60 Hz 7A
UPS İhtiyacı	2200 VA
Harcadığı Güç	1600W
Ortam Koşulları	15-30°C / %30 - %80 Nem

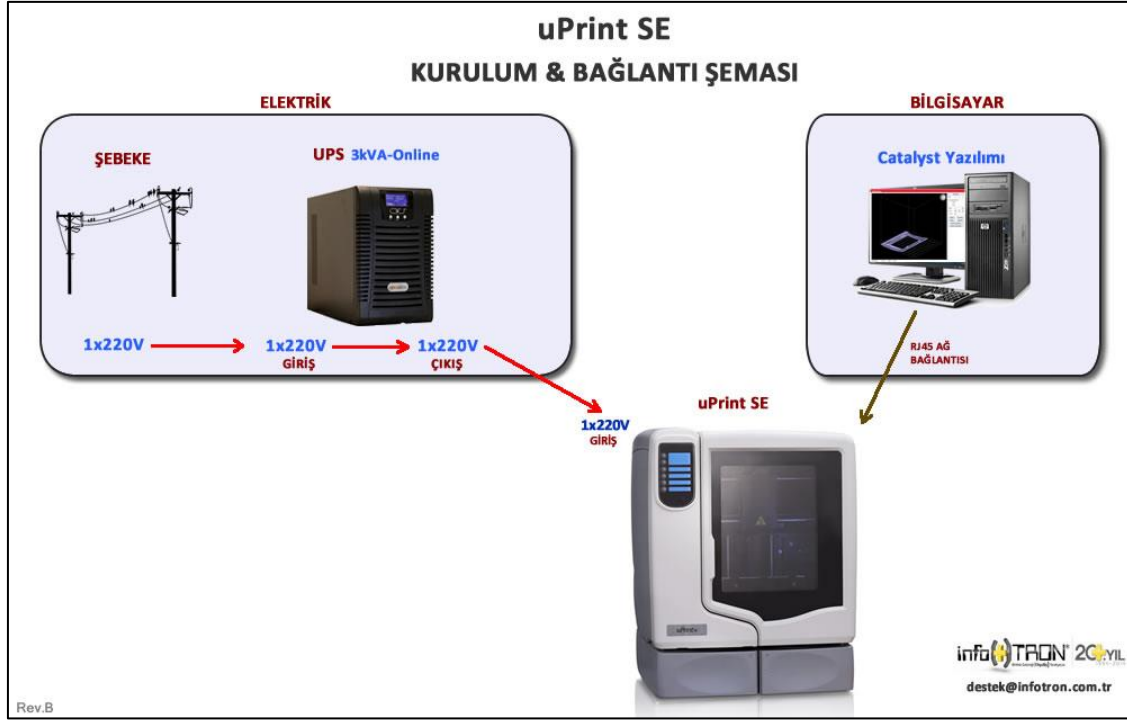
uPrint SE, maksimum 203 x 152 x 152 mm (8 x 6 x 6 inç) boyutunda bir parça oluşturmaktadır. Her bir malzeme taşıyıcısı 688 cc (42 cu. İnç) kullanılabilir malzeme içermektedir ve bu miktar yeniden yükleme yapmadan yaklaşık 67 saat boyunca sürekli olarak inşa etmek için yeterlidir. Uzatılmış yapım süreleri için isteğe bağlı ikinci bir malzeme bölmesi eklenebilmektedir.

Katman çözünürlüğü, uPrint SE cihazından farklı olarak uPrint SE Plus cihazında değiştirilebilmektedir. Katman çözünürlüğünün değiştirilmesi yüzey kaplamasını ve yapım süresini etkilemektedir. Daha küçük bir katman çözünürlüğü seçmek daha yumuşak bir yüzey kalitesi oluşturur, ancak oluşturulması daha uzun sürer. Katman çözünürlüğü ayrıca minimum duvar kalınlığını etkilemektedir. Minimum duvar kalınlığı, üretilecek modelin yatay (XY) düzlemine uygulanır. STL formatındaki modelin bir bölümü minimum sınırdan küçükse, modelleyici o bölümün boyutunu minimum duvar kalınlığına yükseltmektedir. Bu çalışmada kullanılan uPrint SE cihazının katman kalınlığı 0,254 mm'dir (Çizelge 7.5).

Çizelge 7.5. uPrint SE ve uPrint SE Plus cihazlarının katman kalınlıkları

Yazıcı tipi	Mevcut katman çözünürlükleri	Minimum duvar kalınlığı
uPrint SE	.010 inch (.254 mm)	.036 inch (.914 mm)
uPrint SE Plus	.010 inch (.254 mm)	.036 inch (.914 mm)
	.013 inch (.3302 mm)	.047 inch (1.194 mm)

uPrint SE cihazının kurulum ve bağlantı şeması Resim 7.5'te verilmiştir. Catalyst yazılımına üretilecek modelin STL formatındaki verisi yüklenerek baskı işlemi başlatılmaktadır.



Resim 7.5. uPrint SE cihazı kurulum ve bağlantı şeması

7.1.3. SCA 1200HT destek temizleme aparatı

SCA 1200HT destek temizleme aparatı (Resim 7.6), malzeme ekstrüzyonu ve malzeme püskürtme yöntemiyle üretilen parçalardan destek malzemelerin temizlenmesinde sürecinde kullanılmaktadır. ABS, Akrilonitril stiren akrilat (Acrylonitrile styrene acrylate – ASA), PC, Naylon ve malzeme püskürtme yönteminde kullanılan reçine malzemelerinden destek malzemeyi ayırmak için uygun sıcaklık aralıklarını sunmaktadır.



Resim 7.6. SCA 1200HT destek temizleme aparatı

Temizlenmek istenen parça metal sepete konulduktan sonra çözülecek malzemeye uygun olarak sıcaklık ve süre ayarı yapılmaktadır. Sistem, 3B basılı parçaları ısıtmalı temizleme çözeltisinde nazikçe karıştırarak destek malzemesinin tamamını kolayca çözmektedir. SCA-1200HT, 10x10x12 " temizlik sepetine sahip bir masaüstü sistemidir. Kimyasal çözücü, sodyum hidroksit (sodium hydroxide – NaOH) sulu çözeltisidir.

7.1.4. Objet su jeti destek malzemesi sökme sistemi

Destek malzemesini yüksek kaliteli malzeme püskürtme yöntemi ile üretilen modellerden çıkarmak, Objet WaterJet sistemi ile hem kolay hem de uygundur. Objet 3D polietilen baskı sistemlerinde üretilen 3B Basılı modellerde kullanılmak üzere tasarlanan su jeti sistemi, her tür modeli etkili bir şekilde temizlemenizi sağlamaktadır. Bağımsız bir temizleme ünitesi ve ayrı küçük bir pompa ünitesi içerir (Resin 7.7). Pompa ünitesi, ofisin içinde veya bir depolama odası gibi ayrı bir alanda monte edilebilmektedir.



Resim 7.7. Su jeti destek malzemesi sökme sistemi

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. PLA (Polylactic Asit)

PLA plastik veya polilaktik asit, genellikle bir hammadde olarak mısır nişastası kullanan bitkisel bazlı bir plastik malzemedir. 3D baskıda kullanılan birincil doğal hammaddedir. PLA, yenilenebilir hammaddelerden oluşan tamamen biyobozunur bir termoplastik polimerdir. PLA bu özellikleri sebebi ile doku mühendisliği uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada kullanılan PLA malzemenin kimyasal ve mekanik özellikleri Çizelge 7.6’da verilmiştir.

Çizelge 7.6. PLA Fiziksel ve mekanik özellikler

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

7.2.2 ABS (Acrylonitrile butadiene styrene)

ABS en yaygın kullanılan 3B yazıcı malzemelerindendir. Sertliği, darbelere dayanıklılığı ve esnekliği nedeniyle 3B yazıcı uygulamalarında tercih edilmektedir. Bu özelliklerinin yanında yüksek sıcaklıkta baskı işlemi yapabilen ABS malzemeler düşük esnekliğe sahiptir. Çok çeşitli alanda 3B yazdırma 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 Çizelge 7.7’de verilmiştir.

Çizelge 7.7. ABSPlus – P430 Fiziksel ve mekanik özellikler

Fiziksel Özellikler	Test Yöntemi	Değer
Özgül ağırlık	ASTM D 792	1.04 g/cm ³
Mekanik Özellikler		
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 ışııkla aktive olan ve genellikle elektromanyetik spektrumun ultraviyole veya görünür bölgesinde ışııkla maruz kaldığında özelliklerini değiştiren bir polimerdir (Crivello ve Reichmanis, 2014). Fotopolimer reğinenin ışııkla 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 µm) ve yüksek çözünürlüklü katmanlar elde etmek mümkündür. VeroWhitePlus malzeme akrilik monomer, akrilik oligomer ve Ti₂O gibi doku mühendilsiği uygulamalarında kullanılan malzemelerden oluşmaktadır. Malzemenin fiziksel ve mekanik özellikleri Çizelge 7.8’de verilmiştir.

Çizelge 7.8. VeroWhitePlus Fiziksel ve mekanik özellikler

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

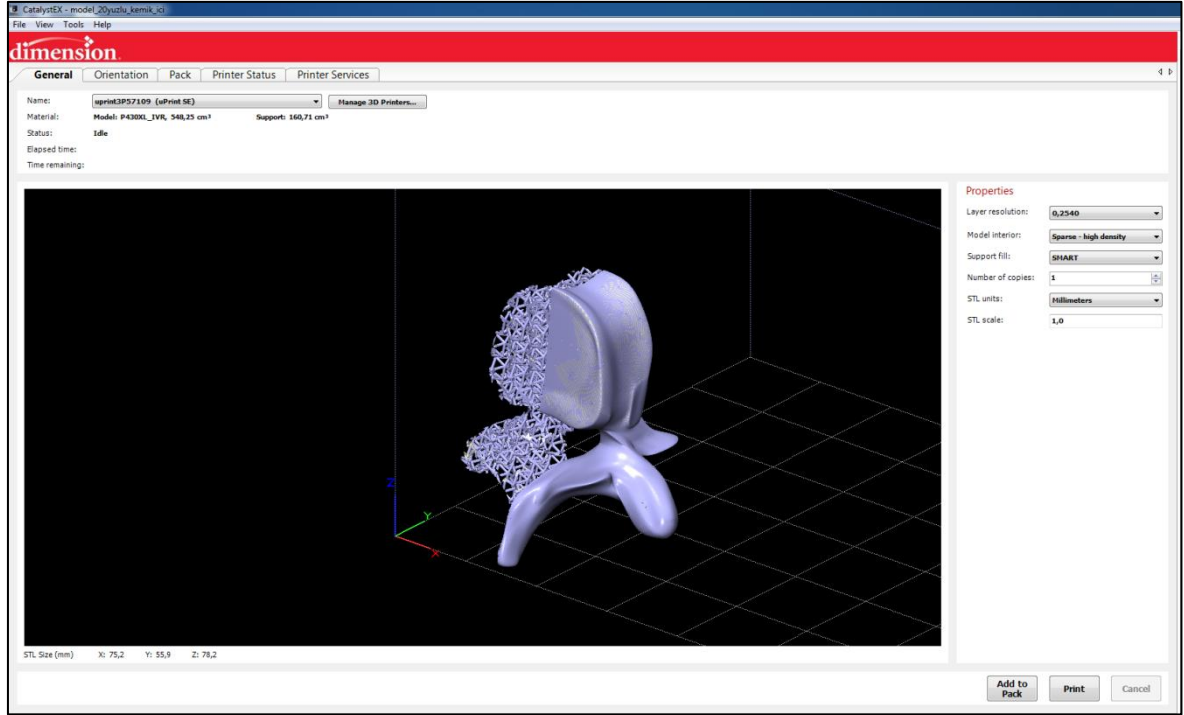
8. OMUR KEMİĞİ İSKELESİNİN ÜRETİM SÜRECİ

8.1. Kemik İskelesi Üretim Süreci

Tasarlanan kemik iskelelerinin iki farklı 3B yazıcı teknolojisi ile üretim sürecine ilk olarak malzeme ekstrüzyonu sistemi ile modelleri oluşturan 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 yazdırma işlemi gerçekleştirilmiştir.

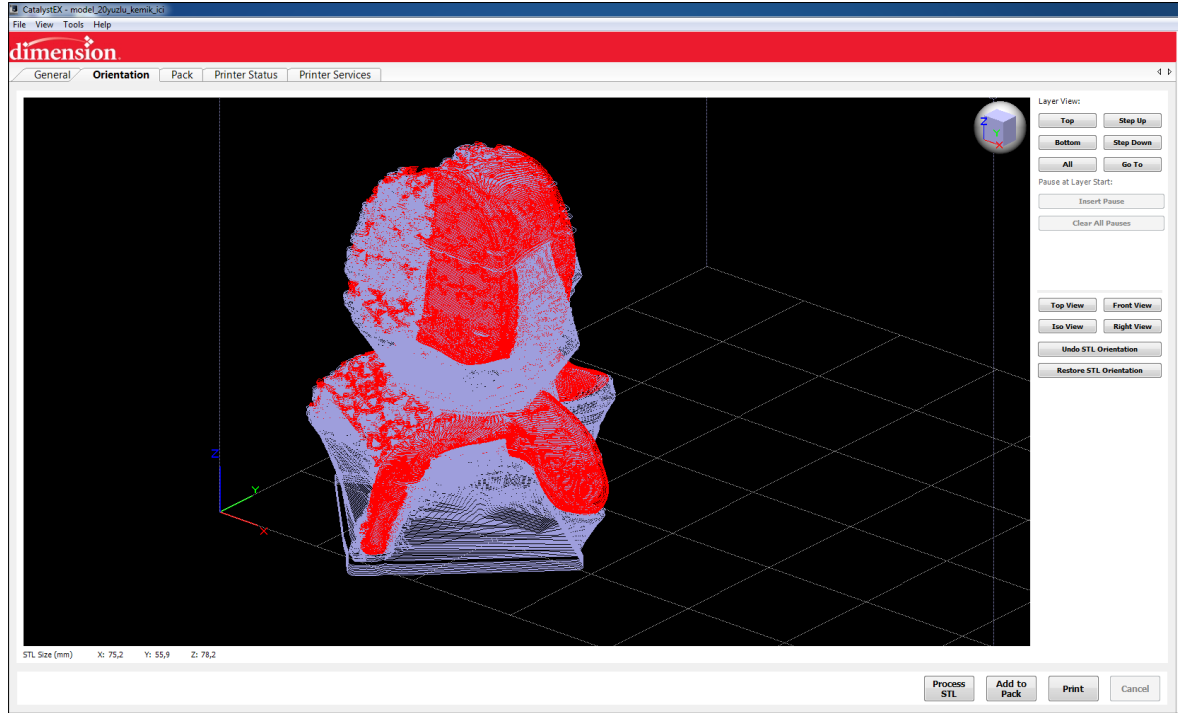
8.1.1. uPrint® SE cihazı ile üretim

İşleme ilk olarak uPrint® SE cihazı ile birlikte kullanılan CatalystEX yazılımına iskele modellerinin CAD dosyalarının stl uzantısının gönderimi ile başlanmıştır. Bu yazılıma ilk olarak düzgün yirmiyüzlü model hücresel birimlerin oluşturduğu kemik iskelesinin verisi gönderilmiştir. Ekran açılan pencerede baskısı alınacak model hacminin 548,25 cm³, kullanılacak olan SR-30 çözünabilir destek yapısının hacminin ise 160,71 cm³ olduğu belirlenmiştir, Katman kalınlığı ise 0,254 mm olarak alınmıştır (Resim 8.1).

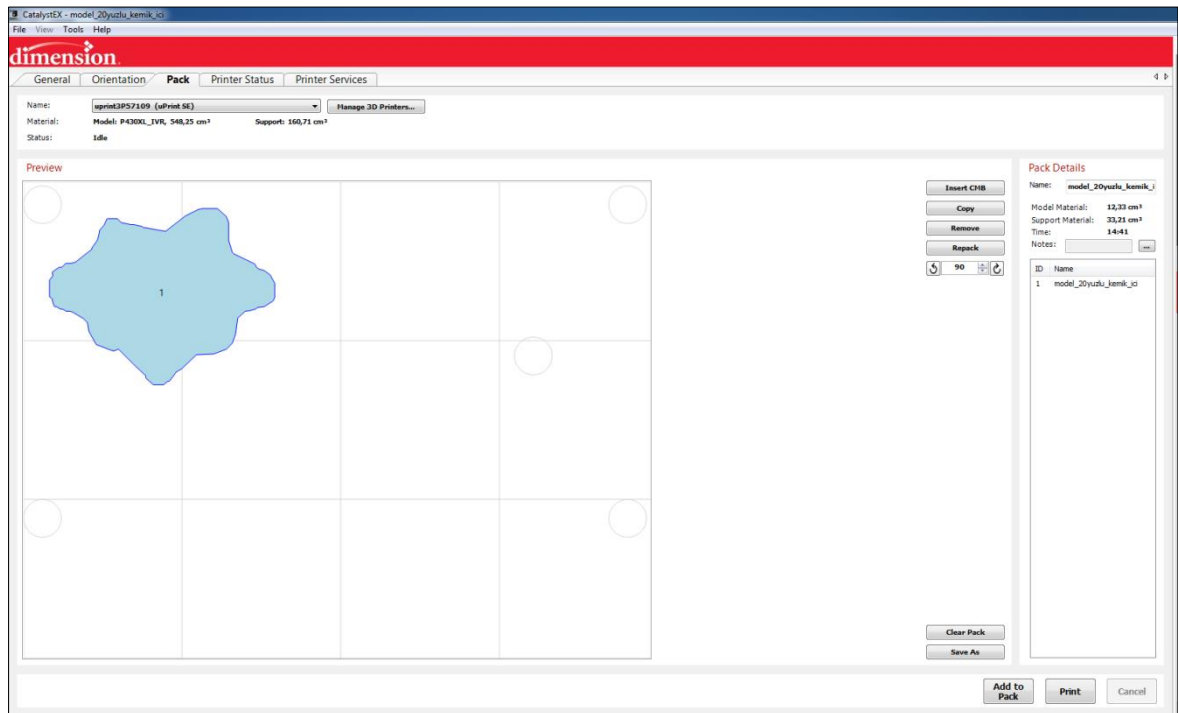


Resim 8.1. uPrint® SE cihazı ile 3B baskı alma sürecinde belirlenen genel özellikler

Toplam hacmi, baskı sürecindeki katman kalınlığı, model içi yoğunluğu ve baskı ölçeği belirlenen düzgün yirmiyüzlü modelinin ikinci aşamada baskı sürecindeki oryantasyonu ayarlanmıştır. Parçanın x-y-z düzlemindeki konumu ve yazdırma tablasının neresine konumlandırılacağı bu bölümde belirlenmiştir. Daha sonra “add to pack” komutunun seçimi ile destek malzemenin nerelerde kullanılacağı belirlenerek (Resim 8.2 ve resim 8.3) baskı işlemine başlanmıştır.



Resim 8.2. Kullanılan üretim malzemesi ve destek malzemenin görüntüsü



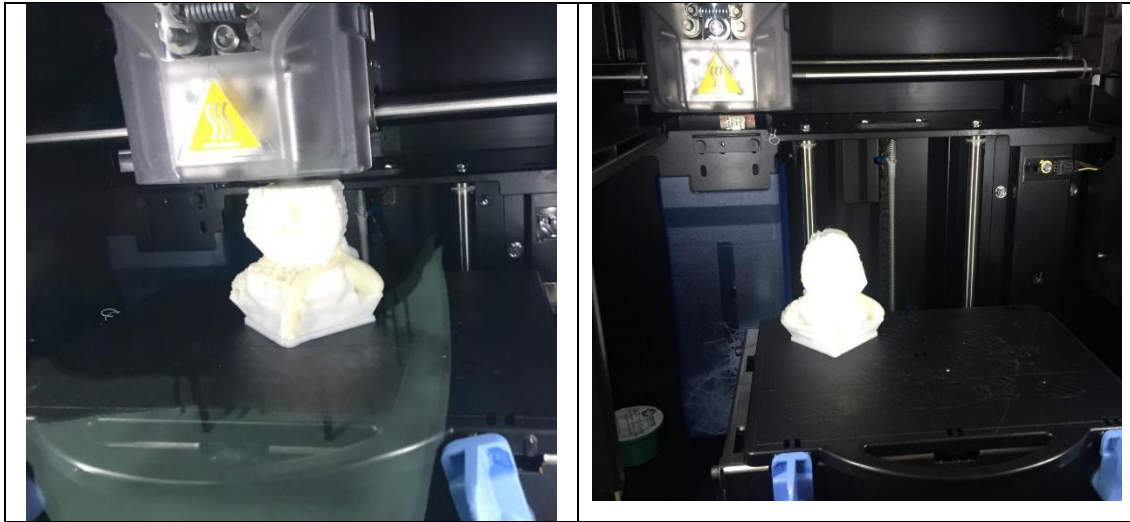
Resim 8.3. Üretilcek modelin yazdırma tablasındaki konumu

Modelin yazıcıya gönderilmesinden sonra öncelikle sıvılaştırma kafaları ısıtılmaya başlanmış ve ardından destek malzeme ile baskı işlemine başlanmıştır (Resim 8.4). Destek

malzemeden sonra üretim malzemesi olan ABS ile düzgün yirmiyüzlü iskele modeli oluşturulmaya başlanmış ve modelin tamamlanmasından sonra yazdırma tablasından alınmıştır (Resim 8.5).



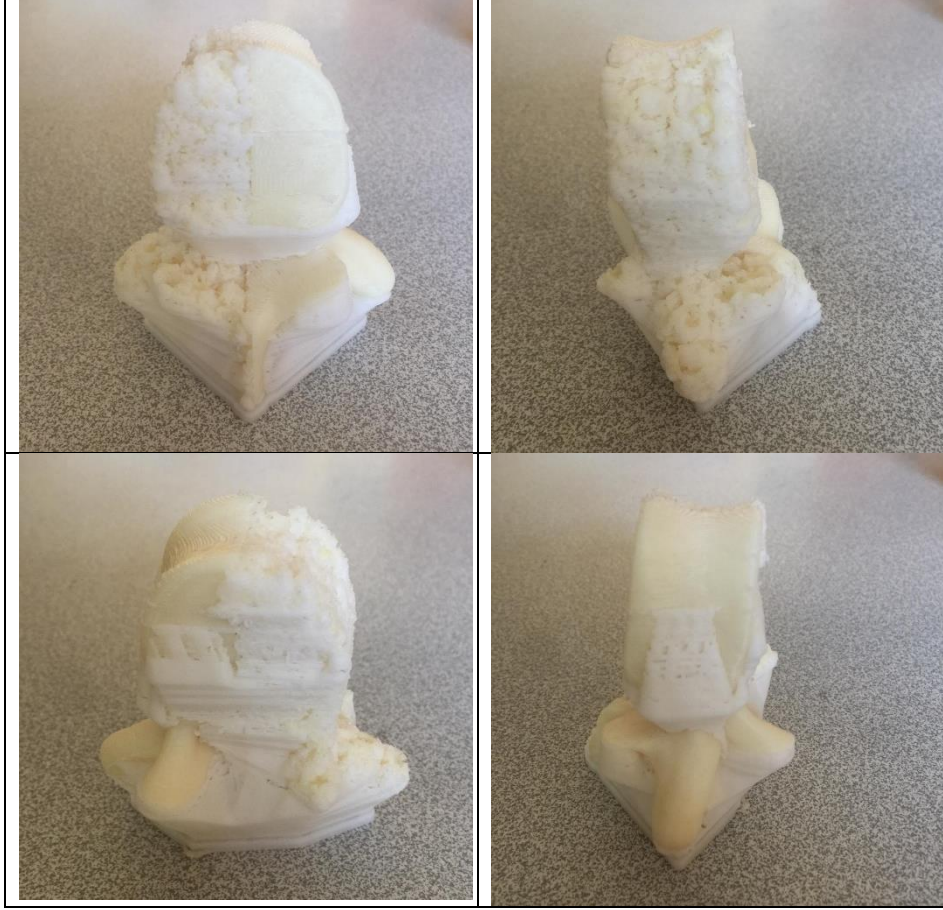
Resim 8.4. Baskı işleminin başlaması



Resim 8.5. uPrint® SE cihazı ile kemik iskelesinin üretimi

Baskı işleminin tamamlanmasının ardından elde edilen düzgün yirmiyüzlü modelin görüntüleri Resim 8.6’da verilmiştir. 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 (Resim 8.7). Destek

malzeme temizlendikten sonra iskele modeli “water jet” içerisinde tazyikli su ile yıkanmıştır (Resim 8.8).



Resim 8.6. Düzgün yirmiyüzlü modelin üretimden sonraki görüntüsü

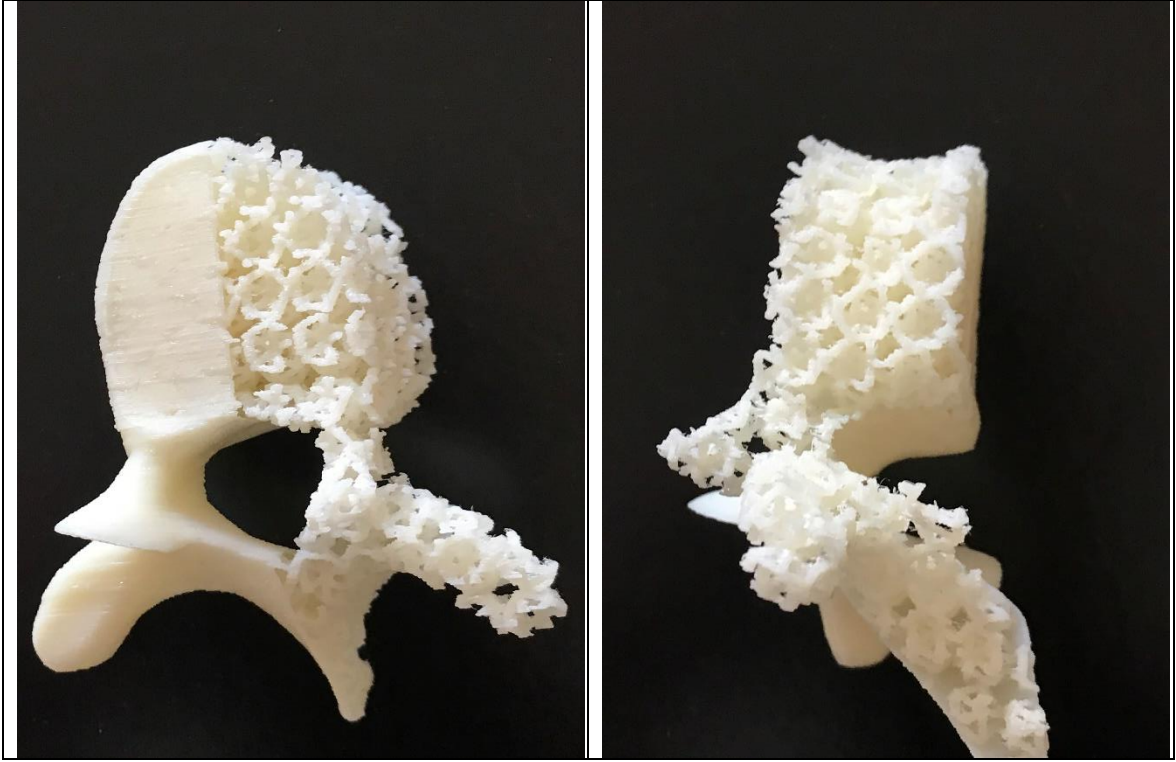


Resim 8.7. Destek malzemenin çözülmesi için modelin kimyasal çözücüde bekletilmesi

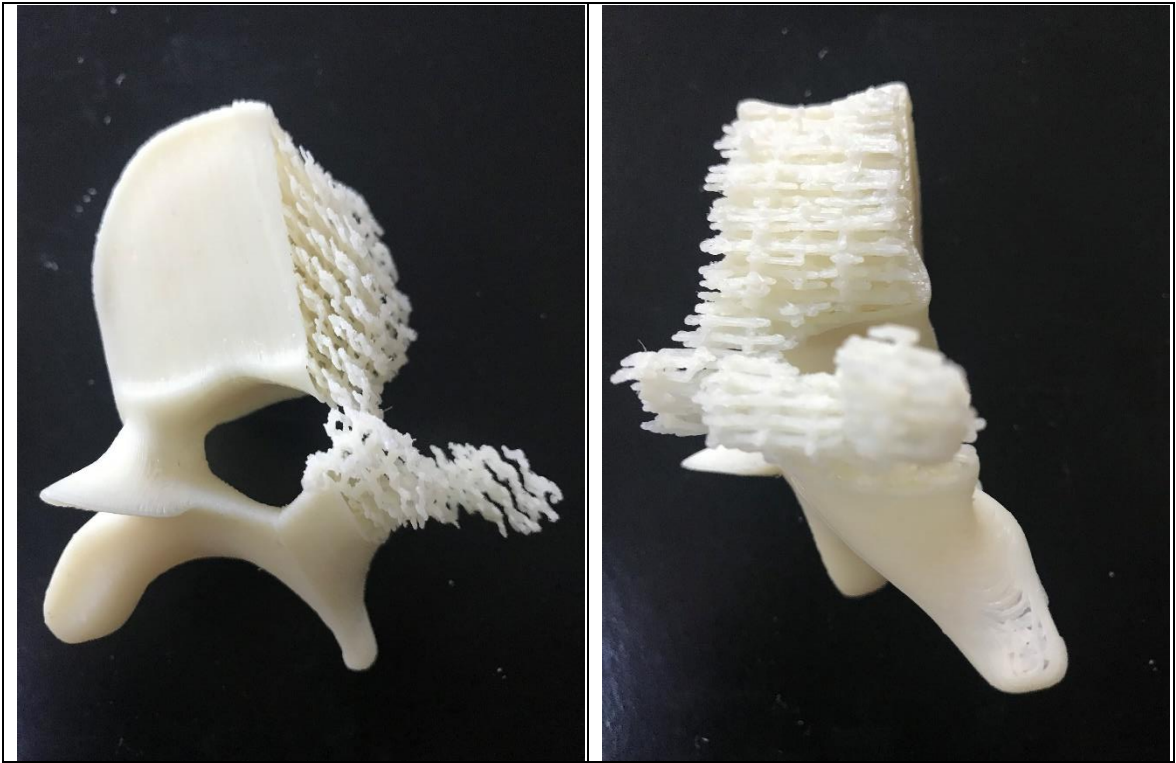


Resim 8.8. Modelin su jeti ile yıkanması

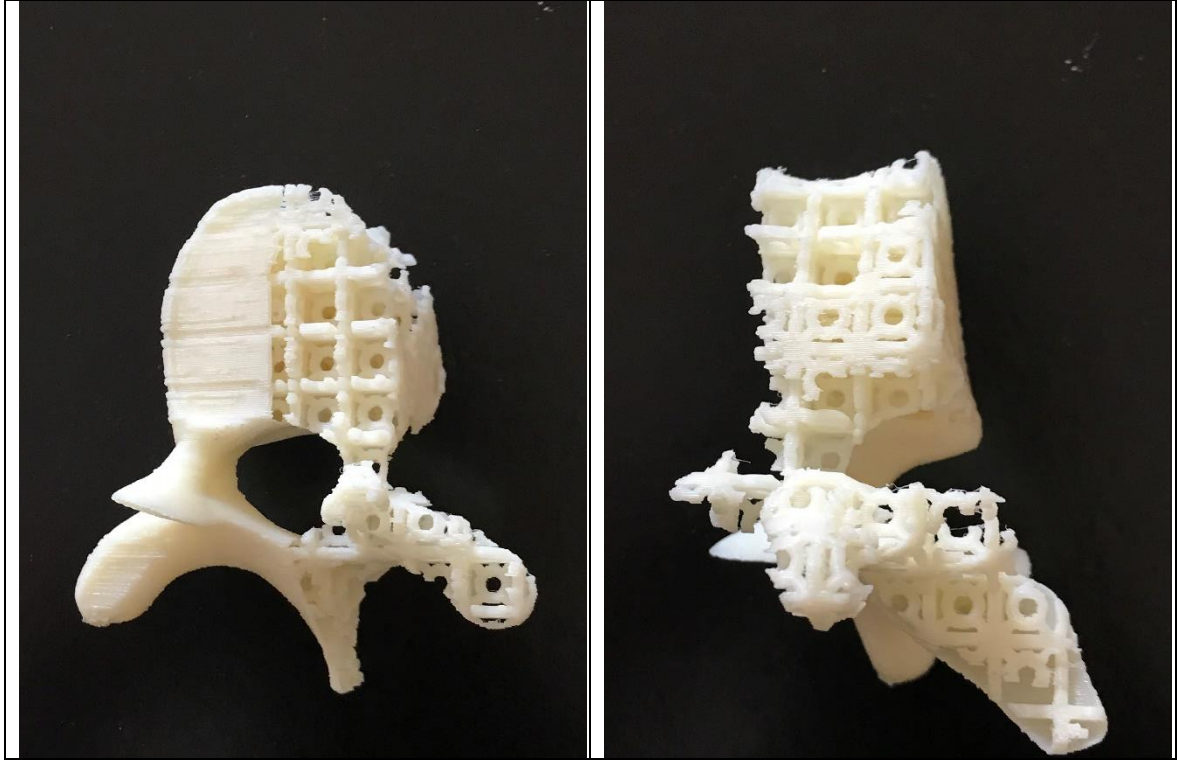
Elde edilen nihali düzgün yirmiyüzlü modeli Resim 8.9’da verilmiştir. Düzgün yirmiyüzlü modelinin üretimi CatalystEX yazılımında da tahmin edildiği gibi yaklaşık 13 saat sürmüştür. Aynı işlemler scutoid ve kübik model kemik iskeleleri için de tamamlanmış ve elde edilen model görüntüleri Resim 8.10 ve Resim 8.11’de verilmiştir.



Resim 8.9. Baskısı alınan yirmiyüzlü modelin nihai görüntüleri



Resim 8.10. Baskısı alınan scutoid modelin nihai görüntüleri

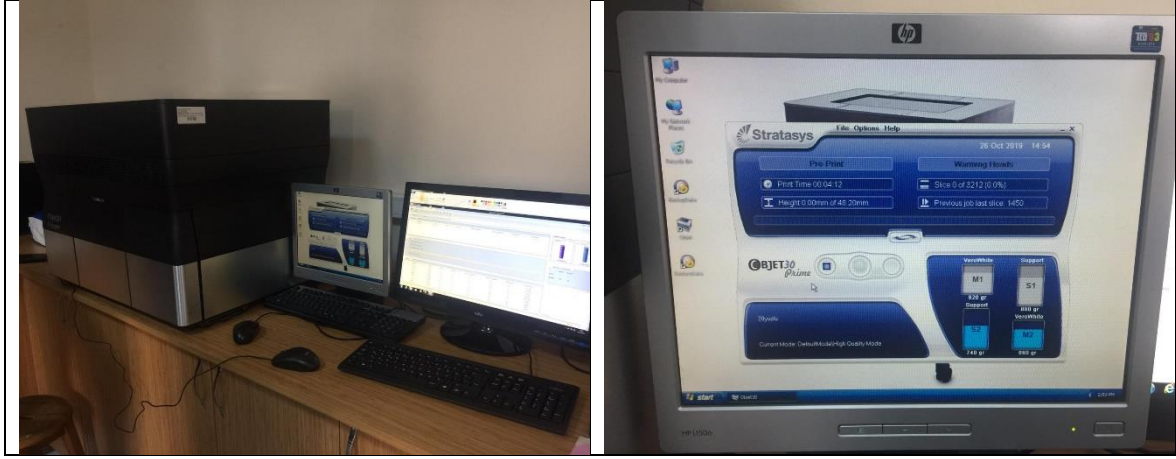


Resim 8.11. Baskısı alınan kübik modelin nihai görüntüleri

8.1.2. Objet30 cihazı ile üretim

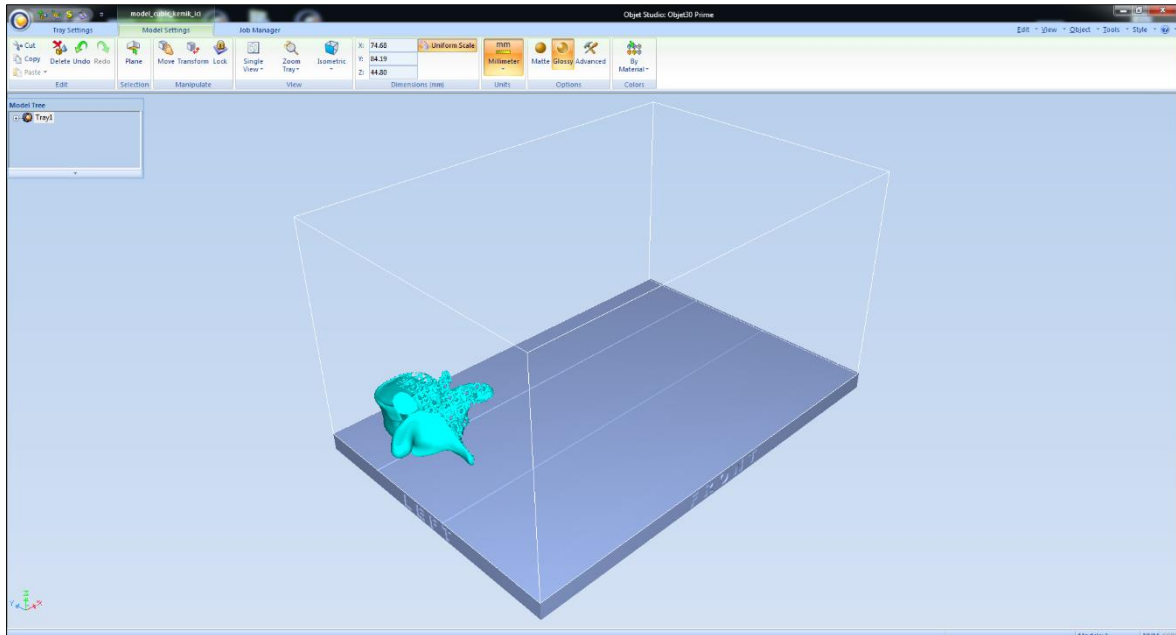
Malzeme ekstrüzyon sistemi ile üretimi tamamlanan kemik iskelesi modelleri, malzeme püskürtme yöntemiyle çalışan Objet30 cihazında da üretilmiştir. Objet30 cihazı ile üretim sürecinde kullanılan sıvı haldeki fotopolimer reçine malzemesinin içeriği akrilik monomer, akrilik oligomer ve TI_2O gibi malzemelerden oluşmaktadır. Kullanılan destek malzemesi ise akrilik asit ve 2-hidroksietil esterden oluşmaktadır.

Objet30 cihazı ile baskı sürecinde iki adet bilgisayar kullanılmaktadır. Bu bilgisayarlardan birinde ObjetStudio yazılımı yüklüdür ve üretilecek modelin özellikleri bu yazılım ile belirlenmiştir. Diğer bilgisayar desktop operatör ekranıdır ve yazıcı ile ilgili özellikler bu bilgisayar ile ayarlanmıştır (Resim 8.12).



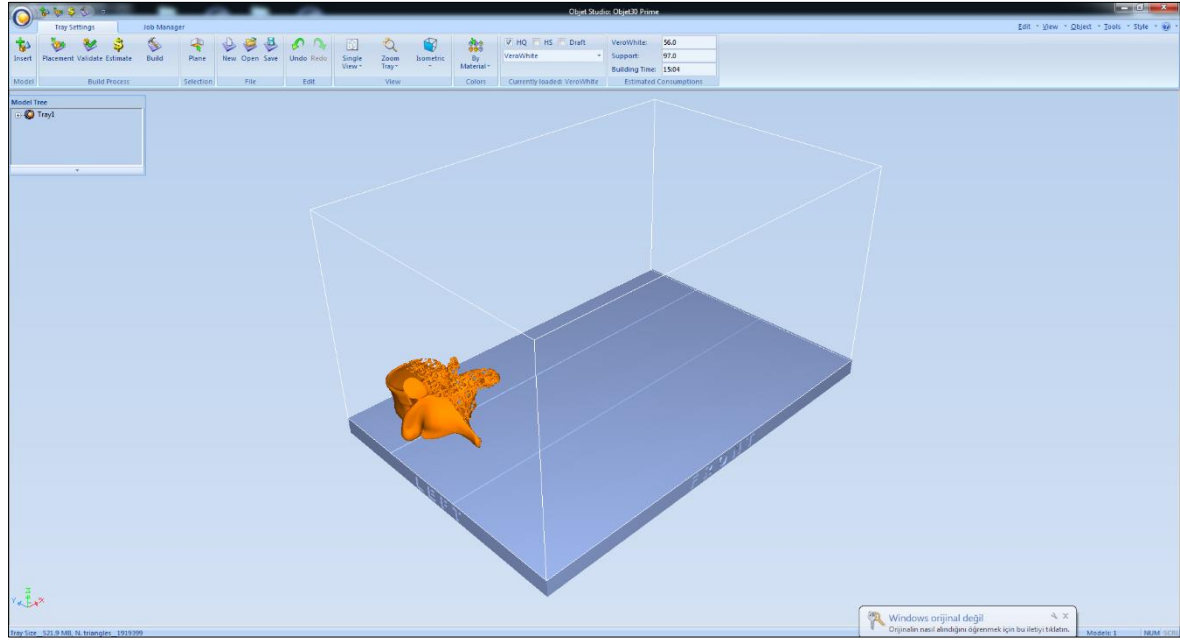
Resim 8.12. Objet30 cihazı ile birlikte kullanılan masaüstü bilgisayarlar

Objet30 cihazı ile 3B baskı işlemine ilk olarak Objet Studio yazılımına baskısı alınacak modelin aktarılması ile başlanmıştır. Kübik yapıdaki hücresel birimlerden meydana gelen kemik iskelesi tasarımı yazılıma aktarıldıktan sonra baskı malzemesi parlak (glossy) özellikte seçilmiştir (Resim 8.13). Daha önceki baskı denemelerinde bu cihaz ile 3B modeli oluşturulan iskelenin içerisinde destek malzeme kullanılmakta olan kimyasal çözücü ile yeterince çözilememiştir. Bu sebeple kübik formdaki hücresel birimlerden oluşturulan kemik iskelesi ve diğer iskele tasarımlarının üzerine ince bir yüzey örülerek baskıya gönderilmiştir.

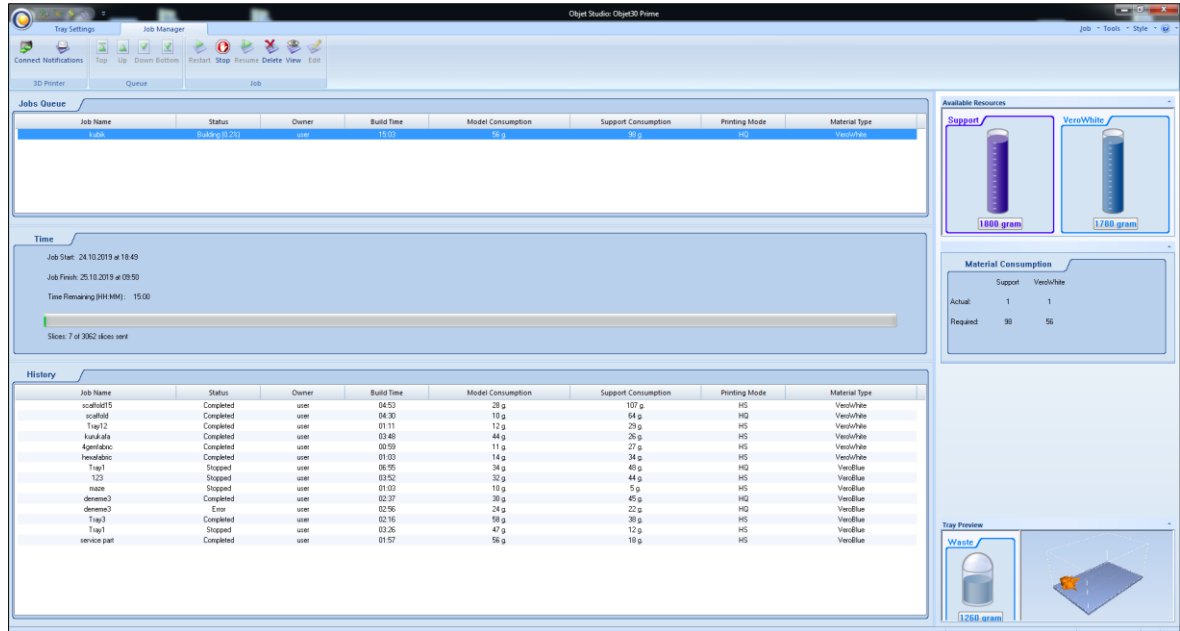


Resim 8.13. Objet Studio yazılımına gönderilen kübik formdaki iskele tasarımı

Baskı özelliği yüksek kalite olarak seçilmiş ve oryantasyonun otomatik olarak ayarlanmasından sonra kübik formdaki iskele tasarımı baskıya gönderilmiştir (Resim 8.14 ve Resim 8.15).



Resim 8.14. Oryantasyonu ayarlanan kübik formdaki iskele modeli



Resim 8.15. Baskıya gönderilen iskele modeli

Kübik formdaki iskelenin malzeme püskürtme teknolojisiyle üretim süresi Objet Studio yazılımı ile 15 saat 3 dakika olarak öngörülmüştür. Püskürtme kafalarının ısıtılmasından sonra baskı işlemine başlanmıştır (Resim 8.16).



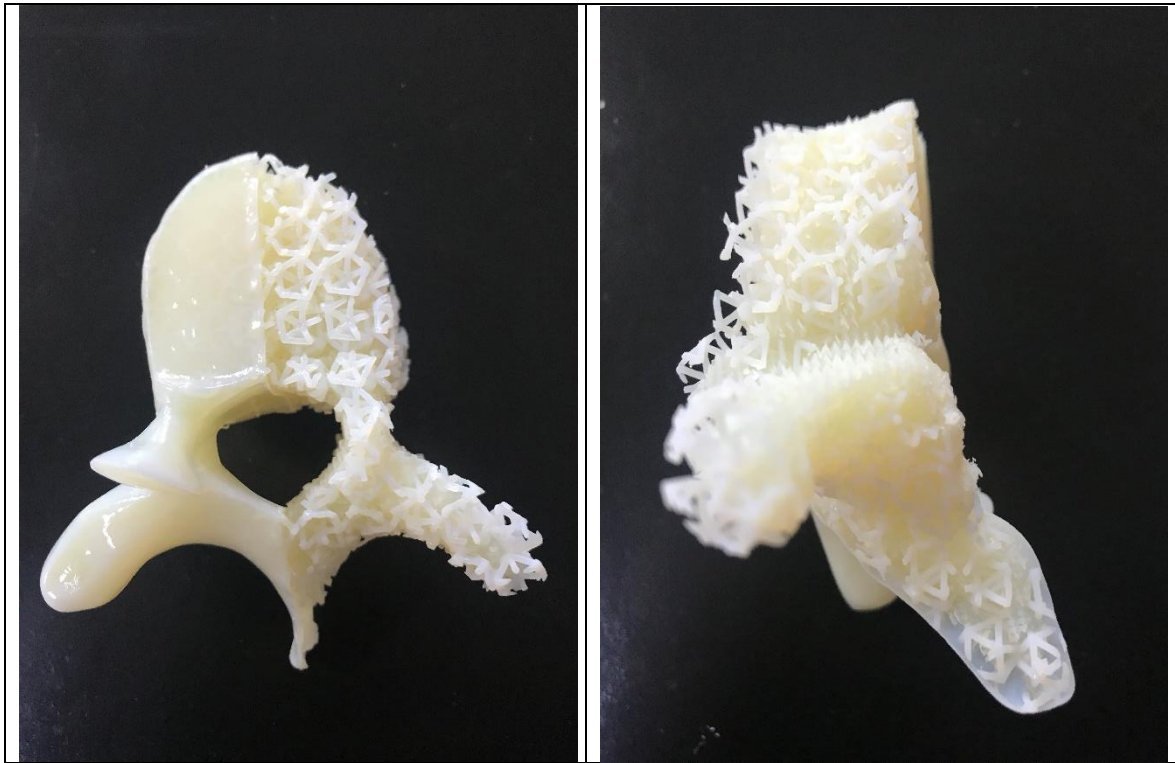
Resim 8.16. Objet30 cihazı ile baskısı alınan kübik formdaki iskele modeli

Baskısı alınan modelin etrafını çevreleyen destek malzemenin çözülmesi için malzeme ekstrüzyon yönteminde de uygulandığı gibi iskele modeli kimyasal çözücü içerisinde bekletilmiştir. İskele modeli metal bir kafes içerisine konulduktan sonra kimyasal çözücünün bulunduğu cihazda yaklaşık 50°C’de düzenli aralıklarla kontrol edilerek bekletilmiştir (Resim 8.17). İşlemin tamamlanmasından sonra modeller water jet içerisinde yıkanmıştır.

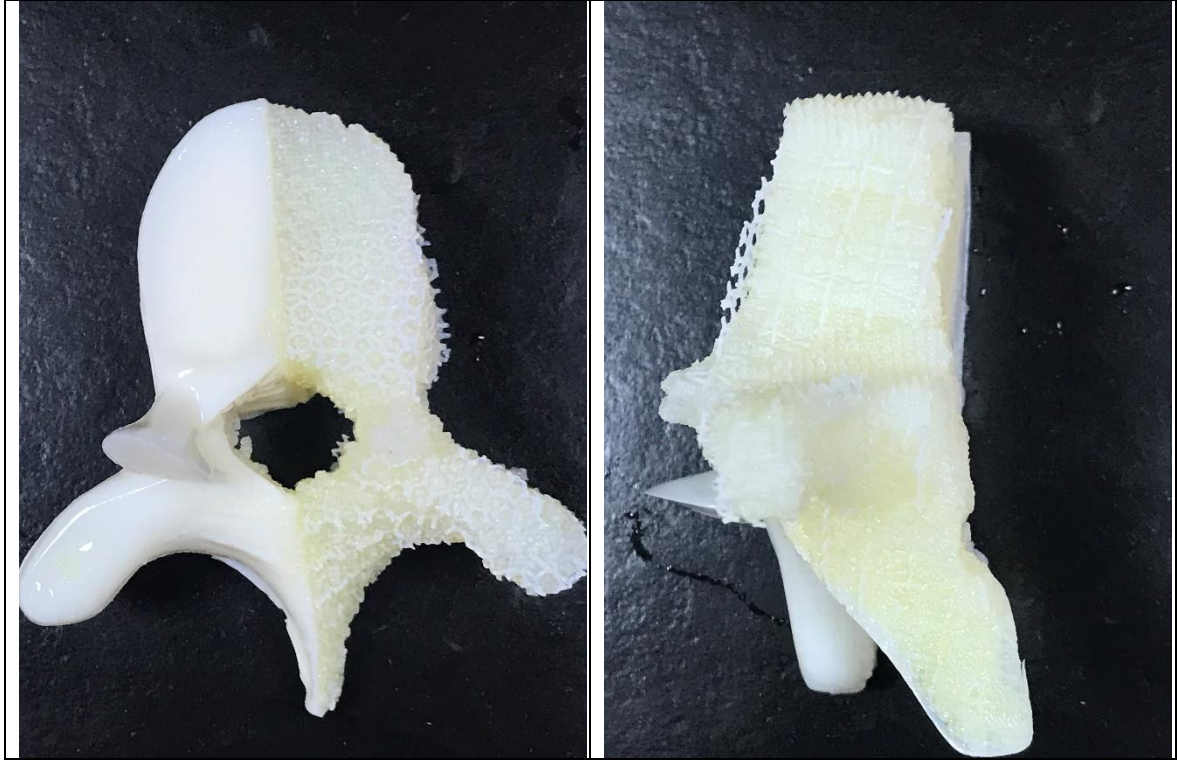


Resim 8.17. Destek malzemenin çözülmesi için modelin kimyasal çözücünde bekletilmesi

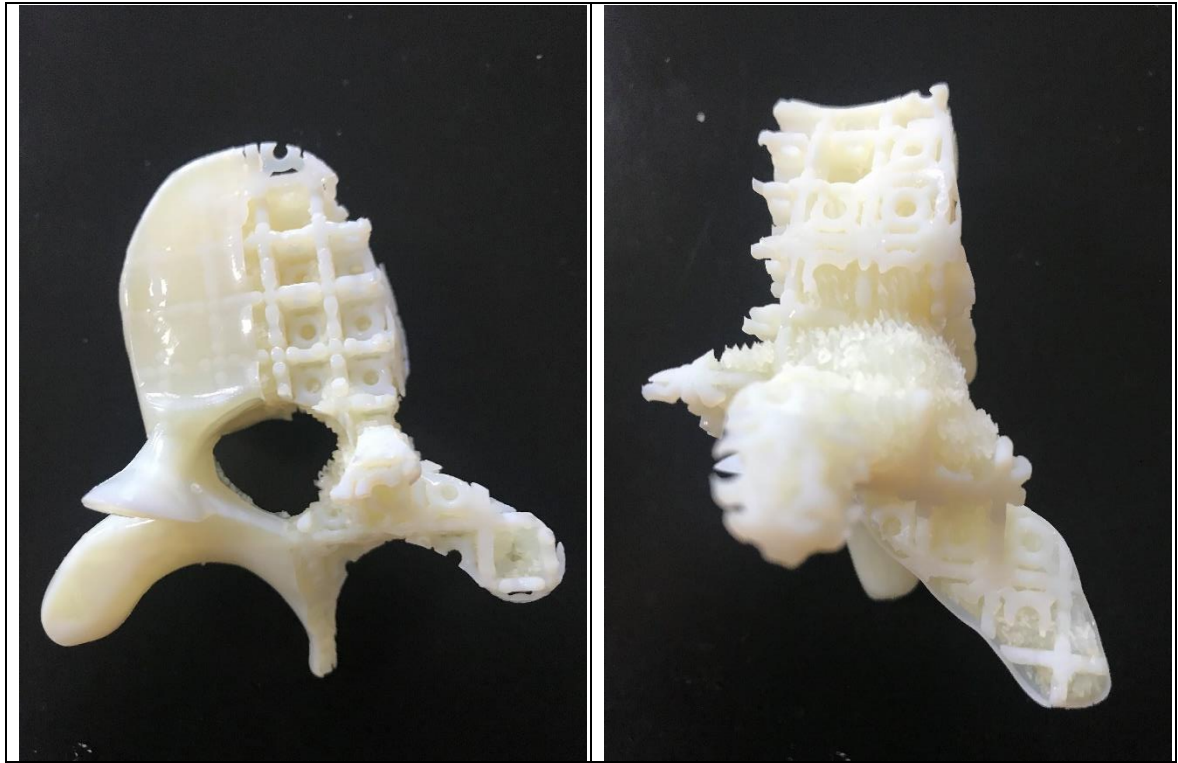
Destek malzemenin modelden ayrılmasından sonra elde edilen kübik formdaki kemik iskelesi modelinin nihai görüntüleri Resim 8.18’de verilmiştir. Aynı işlem basamakları düzgün yirmiyüzlü ve scutoid model kemik iskelesi modelleri için de gerçekleştirilmiştir. Elde edilen modellerin görüntüleri Resim 8.19 ve Resim 8.20’de verilmiştir. Scutoid modelin malzeme püskürtme yöntemi ile üretim süresi 15 saat 7 dakika iken, düzgün yirmiyüzlü modelinin üretim süresi 15 saat 9 dakikadır.



Resim 8.18. Baskısı alınan yirmiyüzlü modelin nihai görüntüleri



Resim 8.19. Baskısı alınan scutoid modelin nihai görüntüleri



Resim 8.20. Baskısı alınan kübik modelin nihai görüntüleri

9. SONUÇ VE ÖNERİLER

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, diğer biyomimetik tabanlı form düzgün yirmiyüzlüdür. Düzgün yirmiyüzlünün yapısı kapsid adı verilen bir virüsün protein kabuğu ile benzeşmektedir. Bu iki biyomimetik tabanlı hücresel birim, literatürde daha önce uygulanmamıştır. Son olarak ise doku mühendisliği çalışmalarında yaygın olarak kullanılan kübik yapıda bir hücresel birim tasarlanmıştır. Bu kübik yapının merkezinden, var olan hücre yapısına benzetmek amacıyla dairesel formda delikler açılarak literatürde kullanılmayan bir form geliştirilmiştir. Tasarlanan üç farklı hücresel birim periyodik olarak farklı yönlerde doğru arttırılarak kübik iskele yapıları elde edilmiştir. Daha sonra bu çalışma kapsamında yeniden üretimi amaçlanan L4 kemiğinin CT verilerinden 3B modeli elde edilerek, hazırlanan dikdörtgensel yapılar içinden Boolean operasyonları ile çıkarılmıştır. Farklı hücresel birimlerle meydana getirilen üç farklı L4 kemiği iskele yapılarının 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 iskelelerin 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 – V_B) ve iskele hacmi (skeletal volume - V_{sk}) ölçümlerinden, toplam gözeneklilik (total porosity – V_{Pt}) denkleminden belirlenebilmektedir (Eş. 9.1 ve 9.2) (Webb, 2001).

$$V_{Pt} = V_B - V_{Sk} \quad (9.1)$$

$$\% \text{ Porosity} = \varphi = (V_{Pt}/V_B) \times 100\% \quad (9.2)$$

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

Çizelge 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 µm olarak modellenmiştir. Birimlerin kenar uzunluğu oluşturulan üç birim için eşit alınmış ve 2 mm olarak belirlenmiştir. 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.

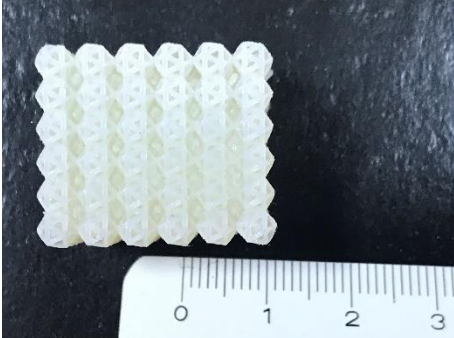
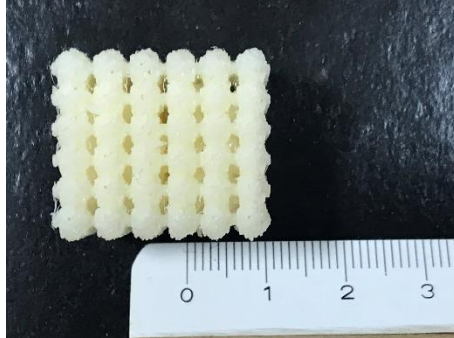
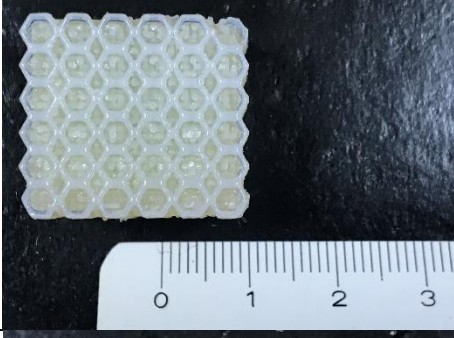
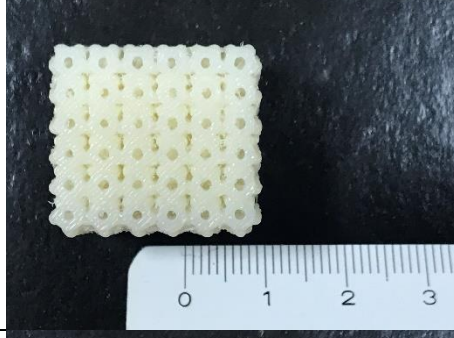
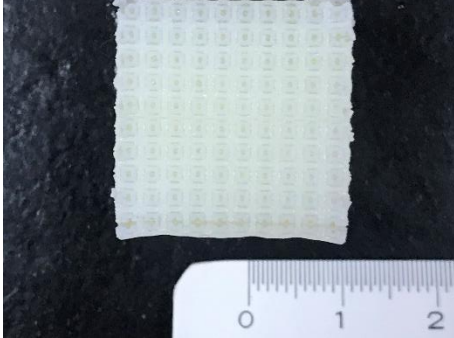
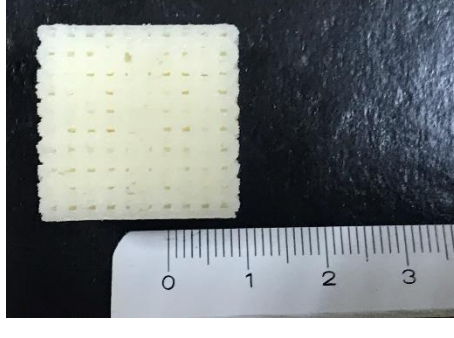
Scutoid modelin tasarımı sürecinde, epitel dokuda var olan bir form olması sebebiyle yapay kemik iskelesi üretiminde kullanılmasının olumlu sonuç vereceği düşünülmüştür. Elde edilen gözenek oranı sonuçları da bu durumu desteklemiş ve en yüksek gözenek oranına sahip model scutoid olmuştur.

9.2. Yapısal iskelelerin 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. Üretim çalışmaları için Gazi Üniversitesi Endüstriyel Tasarım Mühendisliği Tersine Mühendislik ve Eklemeli İmalat laboratuvarındaki cihazlar kullanılmıştır. 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 teknolojisi ile üretilmiştir (Resim 9.1).

	Objet30	UPrint
Yirmiyüzlü		
Scutoid		
Kübik		

Resim 9.1. Kübik formda 1:1 baskısı alınan kemik iskeleleri

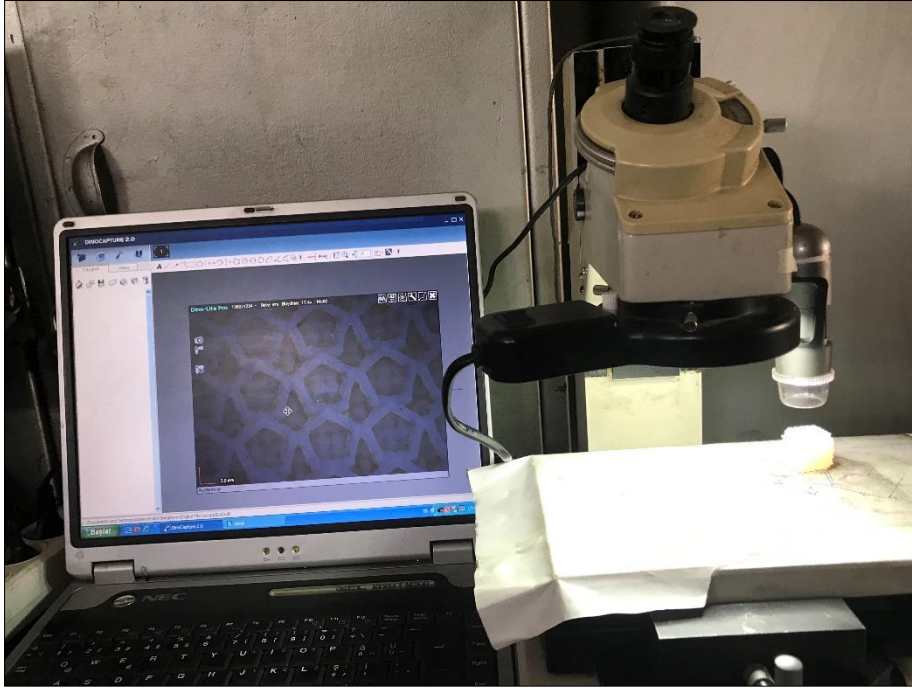
Kübik formda üretilen iskelelerin üretim teknolojisi, üretim süresi ve kullanılan üretim ve destek malzemesi miktarlarının karşılaştırması Çizelge 9.2’de verilmiştir.

Çizelge 9.2. Yapısal iskelelerin 3B baskı sonuçlarının karşılaştırılması

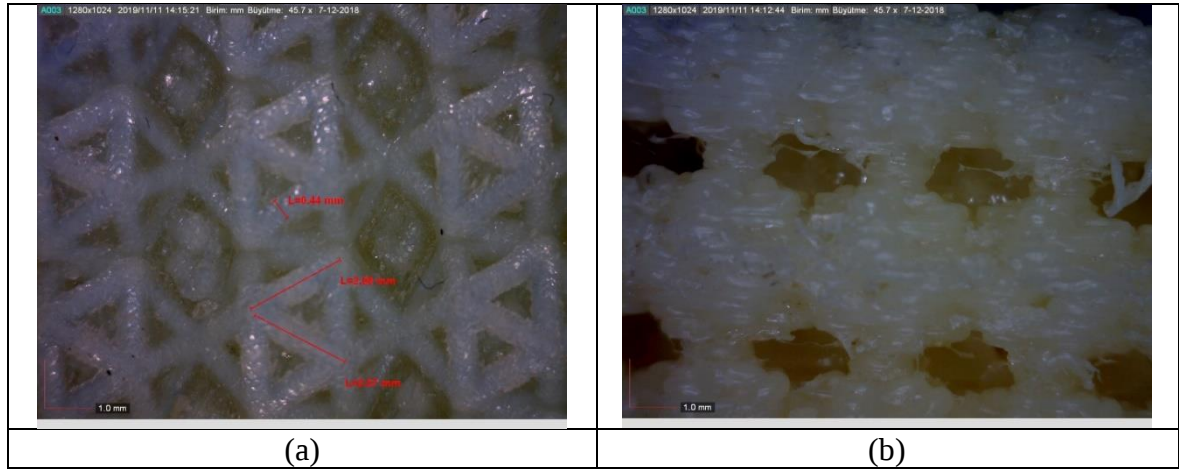
Hücrel birim modeli	Kübik	Düzgün yirmiyüzlü	Scutoid
Objet30 ile üretim süresi	4 saat 25 dakika	4 saat 23 dakika	4 saat 14 dakika
uPrint SE ile üretim süresi	4 saat 27 dakika	4 saat 14 dakika	8 saat 11 dakika
Objet30 ile kullanılan üretim malzemesi miktarı	9 cm ³	7 cm ³	6 cm ³
uPrint SE ile kullanılan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

Çizelge 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. Objet30 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.

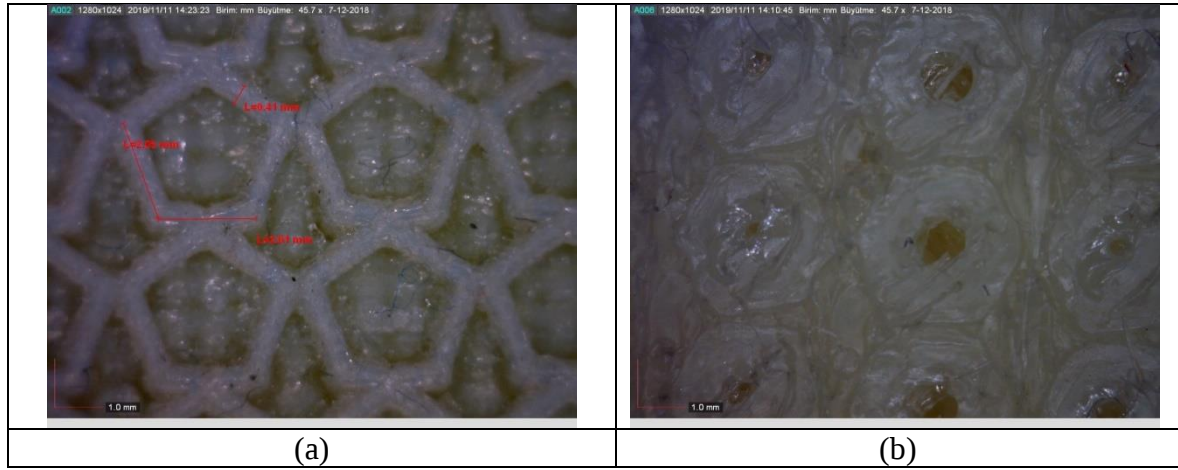
Kübik formda üretilen üç farklı iskele tasarımının Dinocapture 2 mikroskobu ile görüntüleri çekilmiştir (Resim 9.2). Kübik yapıdaki düzgün yirmiyüzlü, scutoid ve kübik modelin mikroskop görüntüleri sırası ile Resim 9.3, Resim 9.4 ve Resim 9.5’te verilmiştir.



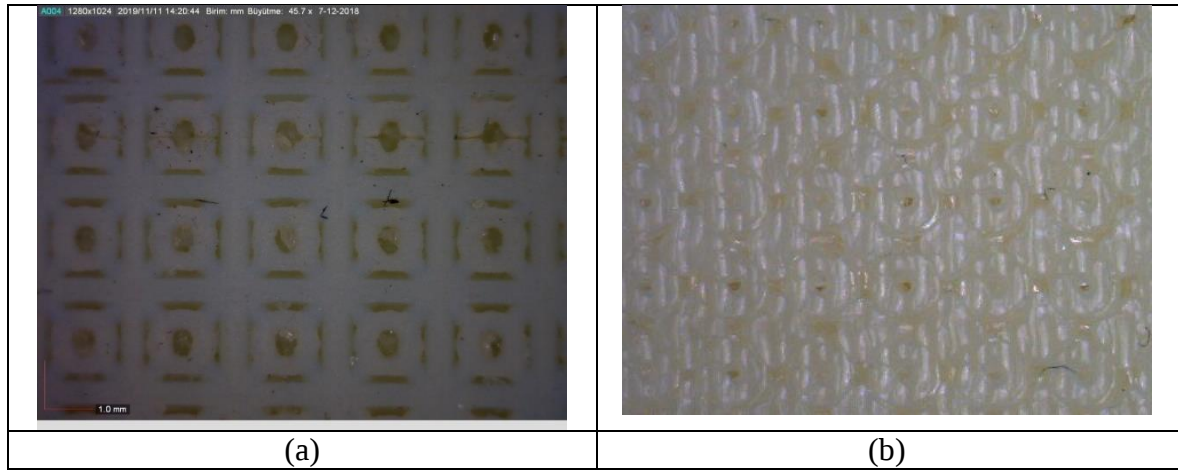
Resim 9.2. Dinocapture 2 mikroskobu ile görüntü elde edilmesi



Resim 9.3. Yirmiyüzlü modelin 3B baskısı: (a) Objet Printer ile 3B baskı (b) UprintSE ile 3B baskı



Resim 9.4. Scutoid modelin 3B baskısı: (a) Objet Printer ile 3B baskı (b) UprintSE ile 3B baskı



Resim 9.5. Kübik modelin 3B baskısı: (a) Objekt Printer ile 3B baskı (b) UprintSE ile 3B baskı

Görüntülerden elde edilen sonuçlara göre Objekt30 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, Objekt30 cihazı ile üretilen iskelelerin geometrisi incelenebilmektedir. Ayrıca Objekt30 cihazı ile üretilen iskelelerin ölçüleri CAD model verisi ile kıyaslandığında büyük farklılıklar gözlemlenmemiştir.

9.3. Yapısal iskelelerin 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 eksenindeki dirseklerin çok olması görülmektedir. Ardından 20 yüzlü 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. Özellikle dikey yük altında ezilen çeşitli kaya parçalarının veya ağaç dallarının dayanımında doğal olarak oluşmaktadır. Bu yapı, ağaçların köklerine doğru doğal olarak genişlemesi ile izah edilebilir bir durumdur. Doğa üzerinde her yapı, üzerine gelen yüklere göre şekil almaktadır. Endüstriyel olarak 20 yüzlü ve kübik modeller, geometrik olarak daha rahat anlaşılabilir olmasına karşın 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 veri de 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 iskelesi tasarımı, sonlu elemanlar analizi ve 3B'lu yazıcılarla imalatı sürecini ele alındığı bu tez çalışmasında aşağıda verilen nihai sonuçlara ulaşılmıştır;

- Yapılan çalışmada, biyomimetik yaklaşım kullanılarak ilk defa scutoid ve düzgün yirmi yüzlü (icosahedron) 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. Tez 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 yazıcı yöntemi ve üretim malzemesi ile imal edilmiştir.
- Üretilen yapay kemik iskelelerinin mikroskobik 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

hücreseel birim tasarımlarına göre üstün niteliklere sahip olduğu görülmüş ve yapay kemik iskelesi tasarımında kullanılabileceğı görülmüştür.

Bu tez 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 biyouyumlu malzemelerden üretilmiştir. Gelecek çalışmalarda, tez kapsamında üretilen kemik iskelelerinin, literatürde örneklerine rastlanılan doğrudan biyomalzemelerle üretimi ele alınabilir.
- Tez çalışmasında kullanılan üretim yöntemlerinin yanında doğrudan yazdırma teknolojileri kullanılarak kemik iskeleleri üretilebilir. Biyomalzemelerin doğrudan yazdırma sistemlerinde kullanımı ile biyo uyumluluğı 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., and Hincke, M. (2008). Fibrin: a versatile scaffold for tissue engineering applications. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 14(2), 199-215.
- Ahn, B. Y., Walker, S. B., Slimmer, S. C., Russo, A., Gupta, A., Kranz, S., Duoss, E. B., Malkowski, T. F., and Lewis, J. A. (2011). Planar and three-dimensional printing of conductive inks. *Journal of Visualized Experiments*, 58(1), 1-9.
- 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., and 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*, 7(1), 1-11.
- Ahuja, C. S., Wilson, J. R., Nori, S., Kotter, M. R., Druschel, C., Curt, A., and Fehlings, M. G. (2017). Traumatic spinal cord injury. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 1-21.
- Alford, A. I., Kozloff, K. M., and Hankenson, K. D. (2015). Extracellular matrix networks in bone remodeling. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 65(1), 20-31.
- Ambu, R., and Morabito, A. E. (2018). Porous Scaffold Design Based on Minimal Surfaces: Development and Assessment of Variable Architectures. *Symmetry*, 10(9), 1-13.
- Amirkhani, S., Bagheri, R., and Yazdi, A. Z. (2012). Effect of pore geometry and loading direction on deformation mechanism of rapid prototyped scaffolds. *Acta Materialia*, 60(6-7), 2778-2789.
- An, J., Teoh, J. E. M., Suntornnond, R., and Chua, C. K. (2015). Design and 3D Printing of Scaffolds and Tissues, Engineering. *Engineering*, 1(2), 261-268.
- André, J. C., Le Mehauté, A., and De Witte, O. (1984). Device for producing a model of an industrial part. *French Patent FR*, 2(1), 567-668.
- Andrzejewska, A. (2019). Biomechanical properties of 3D-printed bone models. *Biosystems*, 176(1), 52-55.
- Ashraf, M., Gibson, I., and Rashed, M. G. (2018). *Challenges and prospects of 3d printing in structural engineering*. Paper presented at the 13th International Conference on Steel, Space and Composite Structures, Perth, Australia.
- Babensee, J. E., Anderson, J. M., McIntire, L. V., and Mikos, A. G. (1998). Host response to tissue engineered devices. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 33(1-2), 111-139.
- Balla, V. K., Bodhak, S., Bose, S., and Bandyopadhyay, A. (2010). Porous tantalum structures for bone implants: fabrication, mechanical and in vitro biological properties. *Acta Biomaterialia*, 6(8), 3349-3359.
- Bandyopadhyay, A., and Bose, S. (2013). *Characterization of Biomaterials*. (First Edition). USA: Elsevier Inc., 1-9.

- Bankole, I., Oladapo, S., Adeoye, A. O. M., and Zahedi, S. A. (2018). 3D printing of bone scaffolds with hybrid biomaterials. *Composites Part B: Engineering*, 158(1), 428-436.
- Bartolo, P. J. S., Almeida, H., and Laoui, T. (2009). Rapid prototyping and manufacturing for tissue engineering scaffolds. *International Journal of Computer Applications in Technology*, 36(1), 1–9.
- Berry, E., Brown, J. M., Connell, M., Craven, C. M., Efford, N. D., Radjenovici A., and Smith, M. A. (1997). Preliminary experience with medical applications of rapid prototyping by selective laser sintering. *Medical Engineering and Physics*, 19(1), 90-96.
- Bhavar, V., Kattire, P., Patil, V., Khot, S., Gujar, K., and Singh, R. (2017). *Additive Manufacturing Handbook*. (First Edition). Boca Raton: CRC Press, 251-253
- Bilezikian, J. P., Raisz, L., and Martin, T. J. (2008). *Principles of Bone Biology*. (Third Edition), USA: Elsevier Inc., 3.
- Billiet, T., Vandenhaute, M., Schelfhout, J., Van Vlierberghe, S., and Dubruel, P. (2012). A review of trends and limitations in hydrogel-rapid prototyping for tissue engineering. *Biomaterials*, 33(26), 6020-6041.
- Bobyn, J. D., Stackpool, G. J., Hacking, S. A., Tanzer, M., and Krygier, J. J. (1999). Characteristics of bone ingrowth and interface mechanics of a new porous tantalum biomaterial. *The Journal of bone and joint surgery*. 81(5), 907-914.
- Bose, S., Darsell, J., Hosick, H. L., Yang, L., Sarkar, D. K., and Bandyopadhyay, A. (2002). Processing and characterization of porous alumina scaffolds. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 13(1), 23-28.
- Bose, S., Darsell, J., Kintner, M., Hosick, H., and Bandyopadhyay, A. (2003). Pore size and pore volume effects on alumina and TCP ceramic scaffolds. *Materials Science and Engineering: C*, 23(4), 479-486.
- Bose, S., Suguira, S., and Bandyopadhyay, A. (1999). Processing of controlled porosity ceramic structures via fused deposition. *Scripta Materialia*, 41(9), 1009-1014.
- Bucklen, B. S., Wettergreen, W. A., Yuksel, E., and Liebschner, M. A. K. (2008). Bone-derived CAD library for assembly of scaffolds in computer-aided tissue engineering. *Virtual and Physical. Prototyping*, 3(1), 13-23.
- Cai, S., Xi, J., and Chua, C. K. (2012). A novel bone scaffold design approach based on shape function and all-hexahedral mesh refinement. *Computer-Aided Tissue Engineering*, 868(1), 45-55.
- Cao, H., and Kuboyama, N. (2010). A biodegradable porous composite scaffold of PGA/ β -TCP for bone tissue engineering. *Bone*, 46(2), 386–395.
- Cascone, M. G., Barbani, N., P. Giusti, C. C., Ciardelli, G., and Lazzeri, L. (2001). Bioartificial polymeric materials based on polysaccharides. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 12(3), 267-281.

- Castilho, M., Dias, M., Gbureck, U., Groll, J., Fernandes, P., Pires, I., Gouveia, B., Rodrigues J., and Vorndran, E. (2013). Fabrication of computationally designed scaffolds by low temperature 3D printing. *Biofabrication*, 5(3), 1-12.
- Chantarapanich, N., Puttawibul, P., Sucharitpwatskul, S., Jeamwattthanachai, P., Inglam, S., and Sitthiseripratip, K. (2012). Scaffold library for tissue engineering: a geometric evaluation. *Computational Mathematical Methods in Medicine*, 2012(1), 1-14.
- Chauhan, N. (2018). News from here and there. *The National Medical Journal of India*, 31(5), 319-320.
- Cheah, C. M., Chua, C. K., Leong, K. F., and 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*, 21(4), 291-301.
- Cheah, C. M., Chua, C. K., Leong, K. F., and 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*, 21(4), 302-312.
- Cheah, C. M., Chua, C. K., Leong, K. F., Chua, S. W., and Naing, M. W. (2004). Automatic algorithm for generating complex polyhedral scaffold structures for tissue engineering. *Tissue Engineering*, 10(3-4), 595-610.
- Chen, M., Le, D. Q., Kjems, J., Bünger, C., and Lysdahl, H. (2015). Improvement of distribution and osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by hyaluronic acid and β -tricalcium phosphate-coated polymeric scaffold in vitro. *BioResearch open access*, 4(1), 363-373.
- Chia, H. N., and Wu, B. M. (2015). Recent advances in 3D printing of biomaterials. *Journal of biological engineering*, 9(4), 1-14.
- Chua, C. K., and 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, 9.
- Chua, C. K., Leong, K. F., Sudarmadji, N., Liu, M. J. J., and Chou, S. M. (2011). Selective laser sintering of functionally graded tissue scaffolds. *MRS Bulletin*, 36(12), 1006-1014.
- Chua, C. K., Liu, M. J. J., and Chou, S. M. (2012). *Additive manufacturing-assisted scaffold-based tissue engineering*. Innovative Developments in Virtual and Physical Prototyping - Proceedings of the 5th International Conference on Advanced Research and Rapid Prototyping, Leiria, Portugal, 13-21.
- Ciardelli, G., Chiono, V., Vozzi, G., Pracella, M., Ahluwalia, A., Barbani, N., Cristallini, C. and Giusti, P. (2005). Blends of poly-(ϵ -caprolactone) and polysaccharides in tissue engineering applications. *Biomacromolecules*, 6(4), 1961-1976.

- Cima, L. G., Vacanti, J. P., Vacanti, C., Ingber, D., Mooney, D., and Langer, R. (1991). Tissue engineering by cell transplantation using degradable polymer substrates. *Journal of biomechanical engineering*, 113(2), 143-151.
- Cox, S. C., Thornby, J. A., Gibbons, G. J., Williams, M. A., and Mallick, K. K. (2015). 3D printing of porous hydroxyapatite scaffolds intended for use in bone tissue engineering applications. *Materials Science and Engineering: C*, 47(1), 237-247.
- Crivello, J. V., and Reichmanis, E. (2013). Photopolymer materials and processes for advanced technologies. *Chemistry of Materials*, 26(1), 533-548.
- Dai, X., Liu, L., Ouyang, J., Li, X., Zhang, X., Lan, Q., and Xu, T. (2017). Coaxial 3D bioprinting of self-assembled multicellular heterogeneous tumor fibers. *Scientific Report*, 7(1), 1457.
- Daly, A. C., Cunniffe, G. M., Sathy, B. N., Jeon, O., Alsberg, E., and Kelly, D. J. (2016). 3D Bioprinting of Developmentally Inspired Templates for Whole Bone Organ Engineering. *Advanced Healthcare Materials*, 5(18), 2353-2362.
- Darsell, J., Bose, S., Hosick, H. L., and Bandyopadhyay, A. (2003). From CT Scan to Ceramic Bone Graft. *Journal of The American Ceramic Society*, 86(7), 1076-1080.
- Das, K., Balla, V. K., Bandyopadhyay, A., and Bose, S. (2008). Surface modification of laser-processed porous titanium for load-bearing implants. *Scripta Materialia*, 59(8), 822-825.
- de la Lastra, A., Hixon, K., Aryan, L., Banks, A., Lin, A., Hall, A., and Sell, S. (2018). Tissue Engineering Scaffolds Fabricated in Dissolvable 3D-Printed Molds for Patient-Specific Craniofacial Bone Regeneration. *Journal of functional biomaterials*, 9(3), 46.
- Derakhshanfar, S., Mbeleck, R., Xu, K., Zhang, X., Zhong, W., and Xing, M. (2018). 3D bioprinting for biomedical devices and tissue engineering: A review of recent trends and advances. *Bioactive Materials*, 3(2), 144-156.
- Detsch, R., Schaefer, S., Deisinger, U., Ziegler, G., Seitz, H., and Leukers, B. (2011). In vitro: osteoclastic activity studies on surface of 3D printed calcium phosphate scaffolds. *Journal of Biomaterials Applications*, 26(3), 359-380.
- Detsch, R., Uhl, F., Deisinger, U., and 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*, 19(4), 1491-1496.
- Di Giuseppe, M., Law, N., Webb, B., Macrae, R. A., Liew, L. J., Sercombe, T. B., Dilley, R. J., and Doyle, B. J. (2018). Mechanical behaviour of alginate-gelatin hydrogels for 3D bioprinting. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 79(1), 150-157.
- Diamantides, N., Wang, L., Pruiksma, T., Siemiatkoski, J., Dugopolski, C., Shortkroff, S., Kennedy, S., and Bonassar, L. J. (2017). Correlating rheological properties and printability of collagen bioinks: the effects of riboflavin photocrosslinking and pH. *Biofabrication*, 9(3), 1-13.

- Dias, M. R., Guedes, J. M., Flanagan, C. L., Hollister, S. J., and Fernandes, P. R. (2014). Optimization of scaffold design for bone tissue engineering: A computational and experimental study. *Medical engineering & physics*, 36(4), 448–457.
- Druecke, D., Langer, S., Lamme, E., Pieper, J., Ugarkovic, M., Steinau, H. U., and Homann, H. H. (2004). Neovascularization of poly(ether ester) block-copolymer scaffolds in vivo: Long-term investigations using intravital fluorescent microscopy. *Journal of Biomedical Material Research Part A*, 68A(1), 10-18.
- Du, X., Fu, S., and Zhu, Y. (2018). 3D printing of ceramic-based scaffolds for bone tissue engineering: an overview. *Journal of Materials Chemistry B*, 6(27), 4397-4412.
- Duan, B., Cheung, W. L., and Wang, M. (2011). Optimized fabrication of Ca–P/PHBV nanocomposite scaffolds via selective laser sintering for bone tissue engineering. *Biofabrication*, 3(1), 1-13.
- Duan, B., Wang, M., Zhou, W. Y., Cheung, W. L., Li, Z. Y., and Lu, W. W. (2010). Three-dimensional nanocomposite scaffolds fabricated via selective laser sintering for bone tissue engineering. *Acta Biomaterialia*, 6(12), 4495-4505.
- Duda, T., and Raghavan, L. V. (2016). 3D metal printing technology. *IFAC-PapersOnLine*, 49(29), 103-110.
- Durgun, I., and Ertan, R. (2014). Experimental investigation of FDM process for improvement of mechanical properties and production cost. *Rapid Prototyping Journal*, 20(3), 228-235.
- Ebrahimi, M., Botelho, M. G., and 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*, 71(1), 1293-1312.
- Eren, O., and Sezer, H. K. (2019). *3D Printing of Multifunctional Nanocomposites with Enhanced Electrical Properties*. 3th International Congress on 3D Printing (Additive Manufacturing) Technologies and Digital Industry, Antalya, Turkey.
- Farack, J., Wolf-Brandstetter, C., Glorius, S., Nies, B., Standke, G., Quadbeck, P., Worch, H., and Scharnweber, D. (2011). The effect of perfusion culture on proliferation and differentiation of human mesenchymal stem cells on biocorrodible bone replacement material. *Materials Science and Engineering: B*, 176(20), 1767-1772.
- Feng, J., Fu, J., Shang, C., Lin, Z., and Li, B. (2018). Porous scaffold design by solid T-splines and triply periodic minimal surfaces. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 336(1), 333-352.
- Fillingham, Y. A., Cvetanovich, G. L., Haughom, B. D., Erickson, B. J., and Gitelis, S. (2016). Bioceramic bone graft substitute for treatment of unicameral bone cysts. *Journal of Orthopaedic Surgery*, 24(2), 222-227.
- Foster, B., Reutzel, E., Nassar, A., Hall, B., Brown, S., and Dickman, C. (2015). *Optical, layerwise monitoring of powder bed fusion*. Solid Freeform Fabrication Symposium, Austin, TX.

- Fu, Q., Saiz, E., and Tomsia, A. P. (2011). Direct ink writing of highly porous and strong glass scaffolds for load-bearing bone defects repair and regeneration, *Acta Biomaterialia*, 7(10), 3547–3554.
- Fu, Q., Saiz, E., Rahaman, M. N., and Tomsia, A. P. (2011). Bioactive glass scaffolds for bone tissue engineering: state of the art and future perspectives. *Materials Science and Engineering: C*, 31(7), 1245–1256.
- Gao, G., Yonezawa, T., Hubbell, K., Dai, G., and 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*, 10(10), 1568-1577.
- Germain, L., Fuentes, C. A., van Vuure, A. W., des Rieux, A., and Dupont-Gillain, C. (2018). 3D-printed biodegradable gyroid scaffolds for tissue engineering applications. *Materials & Design*, 151(1), 113-122.
- Ghassemi, T., Shahroodi, A., Ebrahimzadeh, M. H., Mousavian, A., Movaffagh, J., and Moradi, A. (2018). Current concepts in scaffolding for bone tissue engineering. *Archives of Bone and Joint Surgery*, 6(2), 90-99.
- Giannitelli, S. M., Accoto, D., Trombetta, M., and Rainer, A. (2014). Current trends in the design of scaffolds for computer-aided tissue engineering. *Acta Biomaterialia*, 10(2), 580-594.
- Giannitelli, S., Accoto, D., Trombetta, M., and Rainer, A. (2014). Current trends in the design of scaffolds for computer-aided tissue engineering. *Acta Biomaterialia*, 10(2), 580–594.
- Gibson, I., Rosen, D. W., and Stucker, B. (2014). *Additive manufacturing technologies* (Vol. 17). New York: Springer, 43.
- 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., and Cavodeassi, F. (2018). Scutoids are a geometrical solution to three-dimensional packing of epithelia. *Nature communications*, 9(1), 1-14.
- Gökçe, H. (2016). 3B CNC Torna Simülasyon Yazılımları için Poligon Tabanlı Nesne Modelleme. *Politeknik Dergisi*, 19(2), 155-161.
- Guan, J., Fujimoto, K. L., Sacks, M. S., and Wagner, W. R. (2005). Preparation and characterization of highly porous, biodegradable polyurethane scaffolds for soft tissue applications. *Biomaterials*, 26(18), 3961–3971.
- Guo, T., Holzberg, T. R., Lim, C. G., Gao, F., Gargava, A., Trachtenberg, J. E., Mikos, A. G., and Fisher, J. P. (2017). 3D printing PLGA: a quantitative examination of the effects of polymer composition and printing parameters on print resolution. *Biofabrication*, 9(2), 1-11.
- Guo, Y., Liu, K., and Yu, Z. (2019). Tetrahedron-Based Porous Scaffold Design for 3D Printing. *Designs*, 3(16), 1-17.

- Gümüşderelioğlu, M. (2010). Doku Mühendisliği ve Ürünleri. *Bilim ve Teknik*, 516(1), 70-75.
- Habibovic, P., Gbureck, U., Doillon, C. J., Bassett, D. C., Blitterswijk, C. A. V., and Barralet, J. E. (2008). Osteoconduction and osteoinduction of low-temperature 3D printed bioceramic implants. *Biomaterials*, 29(7), 944–953.
- He, Y., Yang, F., Zhao, H., Gao, Q., Xia, B., and Fu, J. (2016). Research on the printability of hydrogels in 3D bioprinting. *Scientific reports*, 6(1), (1-13).
- Hench, L. L., and Polak, J. M. (2002). Third-generation biomedical materials. *Science*, 295(5557), 1014-1017.
- Hermawan, H., Alamdari, H., Mantovani, D., and Dube, D. (2008). Iron–manganese: new class of metallic degradable biomaterials prepared by powder metallurgy. *Powder Metallurgy*, 51(1), 38-45.
- Ho, L., and Hsu, S. H. (2018). Cell reprogramming by 3D bioprinting of human fibroblasts in polyurethane hydrogel for fabrication of neural-like constructs. *Acta biomaterialia*, 70(1), 57-70.
- Hollister, S. J. (2005). Porous scaffold design for tissue engineering. *Nature Materials*, 4(7), 518–524.
- Hollister, S. J., and Lin, C. Y. (2007). Computational design of tissue engineering scaffold. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 196(31), 2991-2998.
- Hollister, S. J., Levy, R. A., Chu, T. M., Halloran, J. W., and Feinberg, S. E. (2000). An image-based approach for designing and manufacturing craniofacial scaffolds. *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 29(1), 67-71.
- Hollister, S. J., Maddox, R. D., and Taboas, J. M. (2002). Optimal design and fabrication of scaffolds to mimic tissue properties and satisfy biological constraints, *Biomaterials*, 23(20), 4095-4103.
- Hölzl, K., Lin, S., Tytgat, L., Van Vlierberghe, S., Gu, L., and Ovsianikov, A. (2016). Bioink properties before, during and after 3D bioprinting. *Biofabrication*, 8(3), 1-19.
- Hsu, Y. Y., Gresser, J. D., Trantolo, D. J., Lyons, C. M., Gangadharam, P. R., and 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*, 35(1), 107-116.
- Hutmacher, D. W. (2000). Scaffold in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials*, 21(24), 2529–2543.
- Hutmacher, D. W., Sittinger, M., and Risbud, M. V. (2004). Scaffold-based tissue engineering: rationale for computer-aided design and solid free-form fabrication systems. *Trends Biotechnology*, 22(7), 354-362.

İnternet: 3 Telltale Signs of a L4-L5 Slipped Disc. URL 1: <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 3: <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. Re: History of .stl format. URL 5: <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. URL 6: <https://t24.com.tr/haber/bilim-insanlari-yeni-bir-geometrik-sekil-kesfetti-scutoid,673763>, Son Erişim Tarihi: 22.09.2019.

İnternet: Cruz, S. M. F., Rocha, L. A., and Viana, J. C. Flexible Electronics: Printing technologies on flexible substrates for printed electronics. URL 7: <https://www.intechopen.com/books/flexible-electronics/printing-technologies-on-flexible-substrates-for-printed-electronics>, Son Erişim Tarihi: 15.10.2019.

İnternet: F20: Icosahedron. URL 8: <https://sites.google.com/site/h2obsession/twisty-puzzles/icosahedron>, Son Erişim Tarihi: 02.09.2019.

İnternet: Hull C. W. Apparatus for production of three-dimensional objects by stereolithography. URL 9: <https://patents.google.com/patent/US4575330A/en>, Son Erişim Tarihi: 14.09.2019.

İnternet: In Vitro ve In Vivo Arasındaki Fark. *Bilim ve Doğa*. URL 10: <https://tr.betweenmates.com/difference-between-in-vitro-and-in-vivo-6187>, Son Erişim Tarihi: 01.09.2019.

İnternet: Powder Bed Fusion. URL 11: <https://engineeringproductdesign.com/knowledge-base/powder-bed-fusion/>, Son Erişim Tarihi: 10.09.2019.

İnternet: Varotsis, A. B. Introduction to Material Jetting 3D Printing. URL 12: <https://www.3dhubs.com/knowledge-base/introduction-material-jetting-3d-printing>, Son Erişim Tarihi: 10.09.2019.

İnternet: Wikipedi. Capsid. URL 13: <https://www.wikizeroo.org/index.php?q=aHR0cHM6Ly9lbi53aWtpcGVkaWEub3JnL3dpa2kvQ2Fwc2lk>, Son Erişim Tarihi: 22.09.2019.

İnternet: Wikipedi. Regular icosahedron. URL 14: <https://www.wikizeroo.org/index.php?q=aHR0cHM6Ly9lbi53aWtpcGVkaWEub3JnL3dpa2kvUmVndWxhcl9pY29zYWwhZjZlZjYvbg>, Son Erişim Tarihi: 22.09.2019.

- Jaidev, L. R., and Chatterjee, K. (2019). Surface functionalization of 3D printed polymer scaffolds to augment stem cell response. *Materials & Design*, 161(1), 44-54.
- Jones, A. C., Arns, C. H., Sheppard, A. P., Hutmacher, D. W., Milthorpe, B. K., and Knackstedt, M. A. (2007). Assessment of bone ingrowth into porous biomaterials using Micro-CT, *Biomaterials*, 28(15), 2491-2504.
- Kalita, S. J., Bose, S., Hosick, H. L., and Bandyopadhyay, A. (2003). Development of controlled porosity polymer-ceramic composite scaffolds via fused deposition modeling. *Materials Science and Engineering: C*, 23(5), 611-620.
- Kao, S. T., and Scott, D. D. (2007). A review of bone substitutes. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 19(4), 513-521.
- Kapfer, S. C., Hyde, S. T., Mecke, K., Arns, C. H., and Schröder-Turk, G. E. (2011). Minimal surface scaffold designs for tissue engineering, *Biomaterials*, 32(29), 6875-6882.
- Kesti, M., Eberhardt, C., Pagliccia, G., Kenkel, D., Grande, D., Boss, A., and Wong, M. Z. (2015). Bioprinting complex cartilaginous structures with clinically compliant biomaterials. *Advanced Functional Materials*, 25(48), 7406-7417.
- Khalyfa, A., Vogt, S., Weisser, J., Grimm, G., Rechtenbach, A., Meyer, W., and 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*, 18(5), 909-916.
- Knackstedt, M. A., Arns, C. H., Senden, T. J., and Gross, K. (2006). Structure and properties of clinical coralline implants measured via 3D imaging and analysis. *Biomaterials*, 27(13), 2776-2786.
- Ko, H. C. H., Milthorpe, B. K., and McFarland, C. D. (2007). Engineering Thick Tissues – The Vascularisation Problem, *European Cells and Materials*, 14(1), 1-19.
- Korpela, J., Kokkari, A., Korhonen, H., Malin, M., Närhi, T., and Seppälä, J. (2013). Biodegradable and bioactive porous scaffold structures prepared using fused deposition modeling. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 101(4), 610-619.
- Kucharska, M., Butruk, B., Walenko, K., Brynk, T., and Ciach, T. (2012). Fabrication of in-situ foamed chitosan/ β -TCP scaffolds for bone tissue engineering application. *Materials Letters*, 85(1), 124-127.
- Lam, C. X., Hutmacher, D. W., Schantz, J. T., Woodruff, M. A., and Teoh, S. H. (2009). Evaluation of polycaprolactone scaffold degradation for 6 months in vitro and in vivo. *Biomedical Material Research*, 90A(3), 906-919.
- Lam, C. X., Savalani, M. M., Teoh, S. H., and Hutmacher, D. W. (2008). Dynamics of in vitro polymer degradation of polycaprolactone-based scaffolds: accelerated versus simulated physiological conditions. *Biomedical Materials*, 3(3), 1-15.

- Lam, C. X., Teoh, S. H., and Hutmacher, D. W. (2007). Comparison of the degradation of polycaprolactone and polycaprolactone-(β -tricalcium phosphate) scaffolds in alkaline medium. *Polymer International*, 56(6), 718-728.
- Lan, P. X., Lee, J. W., Seol, Y. J., and Cho, D. W. (2009). Development of 3D PPF/DEF scaffolds using micro-stereolithography and surface modification. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 20(1), 271-279.
- Langer, R., and Vacanti, J. P. (1993). Tissue Engineering. *Science*, 260(5110), 920-926.
- Lee, H., Ahn, S., Bonassar, L. J., and Kim, G. (2013). Cell (MC3T3-E1)-Printed Poly (ϵ -caprolactone)/Alginate Hybrid Scaffolds for Tissue Regeneration. *Macromolecular rapid communications*, 34(2), 142-149.
- Lee, J. W., Ahn, G. S., Kim, D. S., and Cho, D. W. (2009). Development of nano- and microscale composite 3D scaffolds using PPF/DEF-HA and micro-stereolithography. *Microelectronic Engineering*, 89(4), 1465-1467.
- Lee, K. W., Wang, S., Dadsetan, M., Yaszemski, M. J., and Lu, L. (2010). Enhanced Cell Ingrowth and Proliferation through Three-Dimensional Nanocomposite Scaffolds with Controlled Pore Structures. *Biofabrication*, 11(3), 682-689.
- Lee, T. C., and Niederer, P. (2010). *Basic engineering for medics and biologists: an ESEM primer*. (Volume 152). Netherlands: IOS Press, 187.
- Lee, S. H., Zhou, W. Y., Wang, M., Cheung, W. L., and Ip, W. Y. (2008). Selective Laser Sintering of Poly(L-Lactide) Porous Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Journal of Biomimetics, Biomaterials and Tissue Engineering*, 1(1), 81-89.
- Leong, K. F., Chua, C. K., Sudarmadji, N., and Yeong, W. Y. (2008). Engineering functionally graded tissue engineering scaffolds. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 1(2), 140-152.
- Leppke, S., Leighton, T., Zaun, D., Chen, S. C., Skeans, M., Israni, A. K., Snyder, J. J., and Kasiske, B. L. (2013). Scientific Registry of Transplant Recipients: Collecting, analyzing, and reporting data on transplantation in the United States. *Transplantation Reviews*, 27(2), 50-56.
- Leukers, B., Gölkan, H., Irsen, S. H., Milz, S., Tille, C., Seitz, H., and Schieker, M. (2005). Biocompatibility of ceramic scaffolds for bone replacement made by 3D printing. *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik*, 36(12), 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.
- Liebschner, M. A. K. (2012). *Computer-Aided Tissue Engineering*. (First Edition). New York: Springer Humana Press, 20.
- Liebschner, M. A., Müller, R., Wimalawansa, S. J., Rajapakse, C. S., and Gunaratne, G. H. (2005). Testing two predictions for fracture load using computer models of trabecular bone. *Biophysical journal*, 89(2), 759-767.

- Ligon, S. C., Liska, R., Stampfl, J., Gurr, M., and Mülhaupt, R. (2017). Polymers for 3D printing and customized additive manufacturing. *Chemical reviews*, 117(15), 10212-10290.
- Limmahakhun, S., Oloyede, A., Sitthiseripratip, K., Xiao, Y., and Yan, C. (2017). 3D-printed cellular structures for bone biomimetic implants. *Additive Manufacturing*, 15(1), 93-101.
- Lin, F., Yan, C., Zheng, W., Fan, W., Adam, C., and Oloyede, A. (2012). Preparation of mesoporous bioglass coated zirconia scaffold for bone tissue engineering. *Advanced Materials Research*, 365(1), 209-215.
- Liu, D., Nie, W., Li, D., Wang, W., Zheng, L., Zhang, J., Zhang, J., Peng, C., Mo, X. and He, C. (2019). 3D printed PCL/SrHA scaffold for enhanced bone regeneration. *Chemical Engineering Journal*, 362(1), 269-279.
- Liu, Y., Lim, J., and Teoh, S. H. (2013). Review: Development of clinically relevant scaffolds for vascularised bone tissue engineering. *Biotechnology advances*, 31(5), 688– 705.
- Liulan, L., Qingxi, H., Xianxu, H., and Gaochun, X. (2006). Design and Fabrication of Bone Tissue Engineering Scaffolds via Rapid Prototyping and CAD. *Journal of Rare Earths*, 25(2), 379-383.
- Lo, H., Ponticiello, M. S., and Leong, K. W. (1995). Fabrication of controlled release biodegradable foams by phase separation. *Tissue engineering*, 1(1), 15-28.
- Loh Q. L., and Choong, C. (2013). Three-dimensional scaffolds for tissue engineering applications: Role of porosity and pore size. *Tissue Engineering Part B Reviews*, 19(6), 485–502.
- Luo, Y., Lode, A., and Gelinsky, M. (2013). Direct plotting of three-dimensional hollow fiber scaffolds based on concentrated alginate pastes for tissue engineering. *Advanced Healthcare Materials*, 2(6), 777-783.
- Ma, H., Feng, C., Chang, J., and Wu, C. (2018). 3D-printed bioceramic scaffolds: From bone tissue engineering to tumor therapy. *Acta biomaterialia*, 79(1), 37-59.
- Macdonald, N. P., Zhu, F., Hall, C. J., Reboud, J., Crosier, P. S., Patton, E. E., Wlodkowic, D., and Cooper, J. M. (2016). Assessment of biocompatibility of 3D printed photopolymers using zebrafish embryo toxicity assays. *Lab on a chip*, 16(2), 291–297.
- Martin, I., Wendt, D., and Heberer, M. (2004). The role of bioreactors in tissue engineering. *Trends in Biotechnology*, 22(2), 80-86.
- Martins, A., Duarte, A. R. C., Faria, S., Marques, A. P., Reis, R. L., and Neves, N. M. (2010). Osteogenic induction of hBMSCs by electrospun scaffolds with dexamethasone release functionality. *The Journal of Royal Society Interface*, 31(22), 5875–5885.
- Maruo S., Nakamura O., and Kawata S. (1997). Three-dimensional microfabrication with two-photon-absorbed photopolymerization. *Optics Letters*, 22(2), 132-134.

- Marutani Y., (1985). Optical Shaping Method. *Japanese Patent*, 60(1), 247-515.
- McGurk, M., Amis, A. A., Potamianos P, and Goodger, N. M. (1997). Rapid prototyping techniques for anatomical modelling in medicine. *Annals Royal College Surgeons England*, 79(3), 169-174.
- Melchels, F. P. W., Domingos, M. A. N., Klein, T. J., Malda, J., Bartolo, P. J., and Hutmacher, D. W. (2012). Additive manufacturing of tissues and organs. *Progress in Polymer Science*, 37(8), 1079–1104,
- Melchels, F. P., Feijen, J., and Grijpma, D. W. (2010). A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering. *Biomaterials*, 31(24), 6121-6130.
- Melchels, F., Wiggemhauser, P. S., Warne, D., Barry, M., Ong, F. R., Chong, W. S., Hutmacher, D. W., and Schantz, J. T. (2011). CAD/CAM-assisted breast reconstruction. *Biofabrication*, 3(3), 034114.
- Meteyer, S., Xu, X., Perry, N., and Zhao, Y. F. (2014). Energy and material flow analysis of binder-jetting additive manufacturing processes. *Procedia CIRP*, 15(1), 19-25.
- Mikos, A. G., Bao, Y., Cima, L. G., Ingber, D. E., Vacanti, J. P., and Langer, R. (1993). Preparation of poly (glycolic acid) bonded fiber structures for cell attachment and transplantation. *Journal of biomedical materials research*, 27(2), 183-189.
- Mikos, A. G., Sarakinos, G., Leite, S. M., Vacanti, J. P., and Langer, R. (1993). Laminated three dimensional biodegradable foams for use in tissue engineering. *Biomaterials*, 14(5), 323–330.
- Mooney, D. J., Baldwin, D. F., Suh, N. P., Vacanti, J. P., and Langer, R. (1996). Novel approach to fabricate porous sponges of poly (D, L-lactic-co-glycolic acid) without the use of organic solvents. *Biomaterials*, 17(14), 1417-1422.
- Mooney, D. J., Baldwin, D. F., Suh, N. P., Vacanti, J. P., and Langer, R. (1996). Novel approach to fabricate porous sponges of poly (D,L-lactic-co-glycolic acid) without the use of organic solvents. *Biomaterials*, 17(14), 1417-1422.
- Moore, J. P., and Williams, C. B. (2015). Fatigue properties of parts printed by PolyJet material jetting. *Rapid Prototyping Journal*, 21(6), 675-685.
- Mourino, V., and Boccaccini, A. R. (2010). Bone tissue engineering therapeutics: controlled drug delivery in three-dimensional scaffolds. *Journal of The Royal Society Interface*, 7(43), 209–227.
- Moylan, S., Whitenton, E., Lane, B., and Slotwinski, J. (2014). Infrared thermography for laser-based powder bed fusion additive manufacturing processes. *AIP Conference Proceedings*, 1581(1), 1191-1196.
- Munaz, A., Vadivelu, R. K., John, J. S., Barton, M., Kamble, H., and Nguyen, N. T. (2016). Three-dimensional printing of biological matters. *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*, 1(1), 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., and Bracke, J. (2010). Next-generation biomedical implants using additive manufacturing of complex cellular and functional mesh arrays. *Philosophical Transactions of The Royal Society A*, 368(1), 1999-2032.
- Müller, B., Deyhle, H., Fierz, F., Irsen, S., Yoon, J., Mushkolaj, S., Boss, O., Vondran, E., Gbureck, U., and Degistrici, Ö. (2009). Bio-mimetic hollow scaffolds for long bone replacement. *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*, 7401(1), 1-13.
- Naghieh, S., Ravari, M. K., Badrossamay, M., Foroozmehr, E., and 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*, 59(1), 241-250.
- Naing, M. W., Chua, C. K., Leong, K. F., and Wang, Y. (2005). Fabrication of customised scaffolds using computer-aided design and rapid prototyping techniques. *Rapid Prototyping Journal*, 11(4), 249-259.
- Nam, J., Starly, B., Darling, A., and Sun, W. (2004). Computer aided tissue engineering for modeling and design of novel tissue scaffolds, *Computer-Aided Design Applications*, 1(1), 633-640.
- Nandi, S. K., Roy, S., Mukherjee, P., Kundu, B., De, D. K., and Basu, D. (2010). Orthopaedic applications of bone graft & graft substitutes: a review. *Indian Journal of Medical Research*, 132(1), 15-30.
- Ning, F., Cong, W., Wei, J., Wang, S., and 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, Charlotte, North Carolina, USA
- O'Brien, F. J. (2011). Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. *Materials Today*, 14(3), 88-95.
- Oliveira, S. M., Reis, R. L., and Mano, J. F. (2015). Towards the design of 3D multiscale instructive tissue engineering constructs: Current approaches and trends. *Biotechnology advances*, 33(6), 842-855.
- Ozbolat, I. T., and Yu, Y. (2013). Bioprinting toward organ fabrication: challenges and future trends, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 60(3), 691-699.
- Park, S., Kim, G., Jeon, Y. C., Koh, Y., and Kim, W. (2009). 3D polycaprolactone scaffolds with controlled pore structure using a rapid prototyping system. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 20(1), 229-234.
- Pasko, A., Fryazinov, O., Vilbrandt, T., Fayolle, P. A., and Adzhiev, V. (2011). Procedural function-based modelling of volumetric microstructures. *Graphical Models*, 73(5), 165-181.

- Peltola, S. M., Melchels, F. P., Kellomäki, and M. (2008). A review of rapid prototyping techniques for tissue engineering purposes. *Annals of. Medicine*, 40(4), 268–280.
- Pereira, T. F., Silva, M. A. C., Oliveira, M. F., Maia, I. A., Silva, J. V. L., Costa, M. F., and 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*, 7(4), 275-285.
- Peuster, M., Wohlsein, P., Brüggmann, M., Ehlerding, M., Seidler, K., Fink, C, Brauer, H., Fisher, A., and 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*, 86(5), 563-569.
- Phelps, E. A., and Garcia, A. J. (2009). Update on therapeutic vascularization strategies. *Regenerative Medicine*, 4(1), 65-80.
- Phillippi, J. A., Miller, E., Weiss, L., Huard, J., Waggoner, A., and Campbell, P. (2008). Microenvironments engineered by inkjet bioprinting spatially direct adult stem cells toward muscle- and bone-like subpopulations. *Stem Cells Journals*, 26(1), 127-134.
- Raney, J. R., and Lewis, J. A. (2015). Printing mesoscale architectures. *Mrs Bulletin*, 40(11), 943-950.
- Reuber, M., Yu, L. S., and Kolff, W. J. (1987). Effect of processing temperature on the properties of polyurethane and comparison of vacuum forming and solution casting to make artificial hearts. *Artificial Organs*, 11(4), 323-323.
- Rezwan, K., Chen, Q. Z., Blaker, J.J., and Boccaccini, A. R. (2006). Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 27(18), 3413-3431.
- Riau, A. K., Mondal, D., Setiawan, M., Palaniappan, A., Yam, G. H., Liedberg, B., Subbu, S., Venkatraman, S. and Mehta, J. S. (2016). Functionalization of the polymeric surface with bioceramic nanoparticles via a novel, nonthermal dip coating method. *ACS applied materials & interfaces*, 8(51), 35565-35577.
- Ronca, A., Ambrosio, L., and Grijpma, D. W. (2013). Preparation of designed poly (d,l-lactide)/nanosized hydroxyapatite composite structures by stereolithography. *Acta Biomaterialia*, 9(4), 5989-5996.
- Rosenzweig, D., Carelli, E., Steffen, T., Jarzem, P., and Haglund, L. (2015). 3D-printed ABS and PLA scaffolds for cartilage and nucleus pulposus tissue regeneration. *International journal of molecular sciences*, 16(7), 15118-15135.
- Rouwema, J., Rivron, N. C., and van Blitterswijk, C. A. (2008). Vascularization in tissue engineering. *Trends in Biotechnology*, 26(8), 434-441.
- Sachlos, E., and 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*, 5(29), 39-40.

- Salgado, A. J., Coutinho, O. P., and Reis, R. L. (2004). Bone tissue engineering: state of the art and future trends. *Macromolecular Science*, 4(8), 743-765.
- Saunders, R. E., and Derby, B. (2014). Inkjet printing biomaterials for tissue engineering: bioprinting. *International Materials Reviews*, 59(8), 430-448.
- Schantz, J. T., Teoh, S. H., Lim, T. C., Endres, M., Lam, C. X., and 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*, 9(1), 113-126.
- Schnieders, J., Gbureck, U., Vorndran, E., Schossig, and M., Kissel, T. (2011). The effect of porosity on drug release kinetics from vancomycin microsphere/calcium phosphate cement composites. *Journal of Biomedical Materials Research*, 99B(2), 391-398.
- Schuurman, W., Khristov, V., Pot, M. W., van Weeren, P. R., Dhert, W. J., and Malda, J. (2011). Bioprinting of hybrid tissue constructs with tailorable mechanical properties. *Biofabrication*, 3(2), 1-7.
- Seitz, H., Rieder, W., Irsen, S., Leukers, B., and Tille, C. (2005). Three-dimensional printing of porous ceramic scaffolds for bone tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part B Applied Biomaterials*, 74(2), 782-788.
- Serra, T., Planell, J. A., and Navarro, M (2013). High-resolution PLA-based composite scaffolds via 3-D printing technology. *Acta Biomaterialia*, 9(3), 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(ϵ -caprolactone). *Biomaterials*, 33(17), 4309-4318.
- Shuai, C., Gao, C., Nie, Y., Hu, H., Zhou, Y., and Peng, S. (2011). Structure and properties of nano-hydroxypatite scaffolds for bone tissue engineering with a selective laser sintering system. *Nanotechnology*, 22(28), 1-9.
- Sill, T. J., and von Recum, H.A. (2008). Electrospinning: Applications in drug delivery and tissue engineering. *The Journal of Royal Society Interface*, 29(13), 1989–2006.
- Sipani, V., and 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*, 159(2), 189-195.
- Sireesha, M., Lee, J., Kiran, A. S. K., Babu, V. J., Kee, B. B., and Ramakrishna, S. (2018). A review on additive manufacturing and its way into the oil and gas industry. *RSC advances*, 8(40), 22460-22468.
- Sirringhaus, H., and Shimoda, T. (2003). Inkjet printing of functional materials. *MRS bulletin*, 28(11), 802-806.

- Smith, M. H., Flanagan, C. L., Kemppainen, J. M., Sack, J. A., Chung, H., Das, S., Hollister, S. J., and Feinberg, S. E. (2007). Computed tomography-based tissue-engineered scaffolds in craniomaxillofacial surgery. *The International Journal of Medical Robotics Computer Assisted Surgery*, 3(3), 207-216.
- Sobral, J. M., Caridade, S. G., Sousa, R. A., Mano, J. F., and 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*, 7(3), 1009-1018.
- Spoerke, E. D., Murray, N. G., Li, H., Brinson, L. C., Dunand, D. C., and Stupp, S. I. (2008). Titanium with aligned, elongated pores for orthopedic tissue engineering applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 84(2), 402-412.
- Stevens, B., Yang, Y., Mohandas, A., Stucker, B., and 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*, 85(2), 573-582.
- Stevens, M. M. (2008). Biomaterials for bone tissue engineering. *Materials today*, 11(5), 18-25.
- Stoppato, M., Carletti, E., Sidarovich, V., Quattrone, A., Unger, R. E., Kirkpatrick, C. J., Migliaresi, C., and Motta, A. (2013). Influence of scaffold pore size on collagen I development: A new in vitro evaluation perspective. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 28(1), 16-32.
- Sudarmadji, N., Chua, C. K., and Leong, K. F. (2012). The development of computeraided system for tissue scaffolds (CASTS) system for functionally graded tissue-engineering scaffolds. *Computer-Aided Tissue Engineering*, 868(1), 111-123.
- Sudarmadji, N., Tan, J. Y., Leong, K. F., Chua, C. K., and Loh, Y. T. (2011). Investigation of the mechanical properties and porosity relationships in selective laser-sintered polyhedral for functionally graded scaffolds. *Acta Biomaterialia*, 7(2), 530-537.
- Sultana, N., and 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*, 19(1), 2555-2561.
- Sun, Q., Rizvi, G. M., Bellehumeur, C. T., and Gu, P. (2008). Effect of processing conditions on the bonding quality of FDM polymer filaments. *Rapid Prototyping Journal*, 14(2), 72-80.
- Sun, W., Starly, B., Darling, A., and Gomez, C. (2004). Computer-aided tissue engineering: application to biomimetic modelling and design of tissue scaffolds, *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 39(1), 49-58.
- Sun, W., Starly, B., Nam, J., and Darling, A. (2005). Bio-CAD modeling and its applications in computer-aided tissue engineering. *Computer-Aided Design*, 37(1), 1097-1114.

- Suntornnond, R., An, J., Yeong, W. Y., and Chua, C. K. (2014). *Hybrid membrane based structure: A novel approach for tissue engineering scaffold*. The 4th International Conference on Additive Manufacturing and Bio-manufacturing, Beijing, China.
- Szivek, J. A., Wojtanowski, A., David, G., and 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.
- Şahin, İ., Şahin, T., Gökçe, H., ve Eren, O. (2017). *Hasarlı Dişlilerin Tersine Mühendislik Yaklaşımıyla Yeniden Oluşturulması*. The 2nd International Symposium On 3D Printing Technologies, İstanbul, Türkiye.
- Tampieri, A., Sprio, S., Ruffini, A., Celotti, G., Lesci, I. G., and 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*, 19(1), 4973–4980.
- Tarafder, S., Balla, V. K., Davies, N. M., Bandyopadhyay, A., and Bose, S. (2013). Microwave Sintered 3D Printed Tricalcium Phosphate Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Journal of Tissue Eng. Regenerative Medicine*, 7(8), 631-641.
- Tay, B. Y., and Edirisinghe, M. J. (2001). Investigation of some phenomena occurring during continuous ink-jet printing of ceramics. *Journal of Materials Research*, 16(2), 373-384.
- Thomson, R. C., Yaszemski, M. J., Powers, J. M., and Mikos, A. G. (1996). Fabrication of biodegradable polymer scaffolds to engineer trabecular bone. *Journal of Biomaterials Science*, 7(1), 23-38.
- Thrivikraman, G., Athirasala, A., Twohig, C., Boda, S. K., and Bertassoni, L. E. (2017). Biomaterials for craniofacial bone regeneration. *Dental Clinics*, 61(4), 835-856.
- Top, N., Şahin İ., ve Gökçe, H. (2019). Doku Mühendisliğinde Yapay Kemik İskelesi Tasarımı, *Selçuk-Teknik Dergisi*, 18(3), 209-228.
- Trachtenberg, J. E., Placone, J. K., Smith, B. T., Piard, C. M., Santoro, M., Scott, D. W., Fisher, J. P., and Mikos, A. G. (2016). Extrusion-based 3D printing of poly (propylene fumarate) in a full-factorial design. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2(10), 1771-1780.
- Tsang, V. L., and Bhatia, S. N. (2004). Three-dimensional tissue fabrication. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56(11), 1635-1647.
- Tumbleston J. R., Shirvanyants D., Ermoshkin N., Janusziewicz 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*, 347(6228), 1349–1352.
- Turner, B. N., and Gold, S. A. (2015). A review of melt extrusion additive manufacturing processes: II. Materials, dimensional accuracy, and surface roughness. *Rapid Prototyping Journal*, 21(3), 250-261.

- Uhland, S. A., Holam, R. K., Morissette, S., Cima, M. J., and Sachs, E. M. (2001). Strength of Green Ceramics with Low Binder Content. *Journal of The American Ceramic Society*, 84(12), 2809–2818.
- Vaezi, M., Seitz, H., and Yang, S. (2013). A review on 3D micro-additive manufacturing technologies. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 67(5), 1721-1754.
- Van de Witte, P., Dijkstra, P. J., van den Berg, J. W. A., and Feijen, J. (1996). Phase behavior of polylactides in solvent–nonsolvent mixtures. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 34(15), 2553-2568.
- Verhulsel, M., Vignes, M., Descroix, S., Malaquin, L., Vignjevic, D. M., and Viovy, J. L. (2014). A review of microfabrication and hydrogel engineering for micro-organs on chips. *Biomaterials*, 35(6), 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*, 18(4), 1419-1425.
- Wang, D. Z., Abdulla, R., Parker, B., Samanipour, R., Ghosh, S., and Kim, K. (2015). A simple and high-resolution stereolithography-based 3D bioprinting system using visible light crosslinkable bioinks. *Biofabrication*, 7(4), 1-10.
- Wang, J. C., Ruilova, M., and Lin, Y. H. (2017). *The development of an active separation method for bottom-up stereolithography system*. International Symposium on System Integration, Taipei, Taiwan.
- Wang, M. (2003). Developing bioactive composite materials for tissue replacement. *Biomaterials*, 24(13), 2133-2151.
- Webb, P. A. (2001). Volume and density determinations for particle technologists. *Micromeritics Instrument Corp*, 2(16), 1-16.
- Wen, Y., Xun, S., Haoye, M., Baichuan, S., Peng, C., Xuejian, L., Kaihong, Z., Xuan, Y., Jiang, P. and Shibi, L. (2017). 3D printed porous ceramic scaffolds for bone tissue engineering: a review. *Biomaterials science*, 5(9), 1690-1698.
- Wettergreen, M. A., Bucklen, B. S., Starly, B., Yuksel, E., Sun, W., and Liebschner, M. A. K. (2005). Creation of a unit block library of architectures for use in assembled scaffold engineering, *Computer-Aided Design*, 37(11), 1141-1149.
- Williams, J. M., Adewunmi, A., Schek, R. M., Flanagan, C. L., Krebsbach, P. H., Feinberg, S. E., Hollister, S. J., and Das, S. (2005). Bone tissue engineering using polycaprolactone scaffolds fabricated via selective laser sintering. *Biomaterials*, 26(23), 4817-4827.
- Wu, C., Luo, Y., Cuniberti, G., Xiao, Y., and 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*, 7(6), 2644-2650.

- Xu, T., Baicu, C., Aho, M., Zile, M., and Boland, T. (2009). Fabrication and characterization of bio-engineered cardiac pseudo tissues. *Biofabrication*, 1(3), 1-6.
- Yang, N., Quan, Z., Zhang, D., and Tian, Y. (2014). Multi-morphology transition hybridization CAD design of minimal surface porous structures for use in tissue engineering. *Computer-Aided Design*, 56(1), 11-21.
- Yang, S., Leong, K. F., Du, Z., and Chua, C. K. (2001). The design of scaffolds for use in tissue engineering. Part I. Traditional factors. *Tissue Engineering*, 7(6), 679–689.
- Yao, H., Wang, J., and Mi, S. (2017). Photo processing for biomedical hydrogels design and functionality: A review. *Polymers*, 10(1), 1-27.
- Yap, Y. L., Wang, C., Sing, S. L., Dikshit, V., Yeong, W. Y., and Wei, J. (2017). Material jetting additive manufacturing: An experimental study using designed metrological benchmarks. *Precision engineering*, 50(1), 275-285.
- Yaşar, S., ve Aydın, C. (2010). Endodontide doku mühendisliği. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences Special Topics*, 1(3), 58-65.
- Yeong, W. Y., Chua, C. K., Leong, K. F., and Chandrasekaran, M. (2004). Rapid prototyping in tissue engineering: Challenges and potential. *Trends Biotechnology*, 22(12), 643-652.
- Yeong, W. Y., Chua, C. K., Leong, K. F., Chandrasekaran, M., and Lee, M. W. (2006). Indirect fabrication of collagen scaffold based on inkjet printing technique. *Rapid Prototyping Journal*, 12(4), 229-237.
- Yeong, W. Y., Chua, C. K., Leong, K. F., Chandrasekaran, M., and 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*, 82B(1), 260-266.
- Yoshikawa, H., Tamai, N., Murase, T., and Myoui, A. (2009). Interconnected porous hydroxyapatite ceramics for bone tissue engineering. *The Royal Society Interface*, 6(3), 341-348.
- Zhang, L., Yang, G., Johnson, B. N., and Jia, X. (2018). Three-dimensional (3D) printed scaffold and material selection for bone repair. *Acta biomaterialia.*, 84(1), 16-33
- .

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : TOP, Neslihan
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 15.07.1992, Aydın
 Medeni hali : Bekâr
 Telefon : 0554 403 8101
 e-mail : neslihantop@gazi.edu.tr



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi / Endüstriyel Tasarım Müh.	Devam ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi / Endüstri Ürünleri Tasarımı	2014
Lise	Aydın Süleyman Demirel Anadolu Lisesi	2010

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2019-Halen	Gazi Üniversitesi	Araştırma Görevlisi
2016-2017	Cuzine	Tasarımcı
2014-2015	Eyşan Mutfak	Tasarımcı

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Aydın, A. E., Doğu, C., Bayazit, N., Top, N., Şahin, İ. (2019). *Biyomimikri Yaklaşımı İle Su Altı Keşif Aracı Tasarımı*. 2. Uluslararası Türk Dünyası Mühendislik ve Fen Bilimleri Kongresi, Antalya, Türkiye.

Başak, H., Top, N., Şahin, İ. (2018). *TRIZ Yaklaşımı Kullanılarak Havalimanı Bekleme Alanlarının Arttırılması*. 3'rd International Symposium on Industrial Design Engineering, Antalya, Turkey.

- Börklü, H. R., Top, N. (2018). Design Of A New Olive Harvesting Machine With The Use Of Systematic Design Approach, *Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi*, 6(4), 659-664.
- Börklü, H., Top, N. (2018). *Conceptual Design Of An Olive Harvesting Machine*, 3rd International Congress On 3D Printing Technologies And Digital Industry, (Özet Bildiri), Antalya, Turkey.
- Eldem, C., Şahin, İ., Demir, M. M., Top, N., Şahin, T. (2019). Araç Bakım Kanallarının Dijital İnsan Modelleri İle Ergonomik Analizi Ve Yeniden Tasarımı, *Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi*, 7(2), 386-392.
- Eldem, C., Şahin, İ., Demir, M. T., Top, N., Şahin, T. (2018). *Redesign And Simulation Of Ergonomics Analysis with Digital Human Models Of Vehicle Maintenance channels*. 3rd International Congress On 3d Printing Technologies And Digital Industry, (Özet Bildiri), 267-268.
- Eldem, C., Top, N., Şahin, H. (2019). Dijital İnsan Modelleri Kullanarak Otomobil Sürücüsü Duruş Pozisyonlarının Ergonomik Değerlendirilmesi Üzerine Bir Çalışma, *Gazi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 5(1), 22-31.
- Eldem, C., Top, N., Akdemir, A., Şahin, İ. (2019). *Otobüslerde Akü Dolum Prizi Konumunun RULA Yöntemi İle Analizi*. 2. Uluslararası Türk Dünyası Mühendislik ve Fen Bilimleri Kongresi, Antalya, Türkiye.
- Eldem, C., Top, N., Arıncı, B. B., Şahin, İ. (2019). *Ergonomik Vana-Sayaç Montaj Aparatı Tasarımı ve Analizi*. 2. Uluslararası Türk Dünyası Mühendislik ve Fen Bilimleri Kongresi, Antalya, Türkiye.
- Eldem, C., Top, N., Dalkıç, F., Şahin, İ. (2019). *Bakım Şişçileri Çalışma Duruşlarının RULA Yöntemi İle Ergonomik Analizi*. 2. Uluslararası Türk Dünyası Mühendislik ve Fen Bilimleri Kongresi, Antalya, Türkiye.
- Gökçe, H. Top, N., Şahin, İ. (2019). *BDT Tabanlı Isıl İşlem Algoritması Kullanarak Düz Dişlilerde Minimum Ağırlık Probleminin İncelenmesi*. 19. Ulusal Makina Teorisi Sempozyumu, İskenderun, Turkey.
- Öztürk, S. T., Top, N., Şahin, İ. (2019). *UV Işın İle Toplu Taşıma Araçları İçin Sterilizasyon Cihazı Tasarımı*. International Symposium On Automotive Science And Technology, Ankara, Turkey.
- Sencer, M., Eldem C., Top, N., Şahin, İ. (2019). *RULA Yöntemi Kullanarak Şehir İçi Otobüslerdeki Havalandırma Pencerelerinin Ergonomik Analizi*. International Symposium On Automotive Science And Technology, Ankara, Turkey.
- Şahin, İ., Top, N., Gökçe, H., Eldem, C. (2019). *Uçak Braketinin SIMP Topoloji Optimizasyon Metodu ile Yeniden Tasarımı*. 2. Uluslararası Türk Dünyası Mühendislik ve Fen Bilimleri Kongresi, Antalya, Türkiye.

- Şahin, İ., Çakmak, O., Top, N., Gökçe, H. (2019). *Biyomimetik Yaklaşımla Alt Ekstremitte Protez Tasarımı Ve Üç Boyutlu Yazıcı Teknolojisi İle İmalatı*. 2. Uluslararası Türk Dünyası Mühendislik ve Fen Bilimleri Kongresi, Antalya, Türkiye.
- Top N., Akboğa K., Başak H., Şahin İ. (2018). Design of A Low-Volume Waiting Unit for Airports Using Biomimetic Approach, *Gazi University Journal Of Science Part A: Engineering And Innovation*, 5(4), 191-202.
- Top N., Şahin, İ., Gökçe, H., Başak, H. (2018). *3B Yazıcı Teknolojisi için Topoloji Optimizasyonu: Otomotivde Salıncak Kolu Üzerine bir Çalışma*. 3'rd International Symposium on Industrial Design Engineering, Antalya, Turkey.
- Top, N., Gökçe, H., Şahin, İ. (2019). Eklemeli İmalat İçin Topoloji Optimizasyonu: El Freni Mekanizması Uygulaması, *Selçuk-Teknik Dergisi*, 18(1), 1-13.
- Top, N., Şahin İ., Gökçe, H. (2019). Doku Mühendisliğinde Yapay Kemik İskelesi Tasarımı, *Selçuk-Teknik Dergisi*, 18(3), 209-228.
- Top, N., Şahin, İ. (2019). *Modular Operational Working System Design In The Office Furniture Sector*. The XXIXth International Conference Research for Furniture Industry, Ankara, Turkey.
- Top, N., Şahin, İ., Gökçe, H. (2019). *Topology Optimization for Furniture Connection Part and Production with 3D Printer Technology*. The XXIXth International Conference Research for Furniture Industry, Ankara, Turkey.



GAZİ GELECEKTİR..